

Symposium Nestlé : nouvelles tendances pour la nutrition entérale

Eugénie BITOUMBOU

Introduction

Ces dernières décennies ont été marquées par des avancées techniques majeures dans le domaine de la nutrition entérale (NE), permettant un meilleur pronostic de maladies chroniques pédiatriques ainsi qu'une amélioration de la santé et de la qualité de vie.

Sevrage de la nutrition entérale

Pr Frederic Gottrand (France)

Le sevrage d'une NE prolongée constitue **un véritable défi** à la fois pour les parents et les professionnels de santé.

I. Pour qui ?

Le sevrage d'un enfant sous NE est à considérer quand 4 conditions sont réunies :

1. Lorsque **la maladie sous-jacente est guérie ou stable** et ne requerra pas d'intervention pouvant induire ou augmenter le risque de sous-nutrition à court ou moyen terme ;
2. Le **statut nutritionnel est adéquat** (Z-score du poids pour la taille ≥ -2 DS d'après les courbes standard ou des courbes spécifiques de pathologies) ou au minimum stable ;
3. **Il n'y a pas de trouble de la déglutition ;**
4. La famille est d'accord avec le projet, **disponible et motivée.**

II. Quand ?

Selon les recommandations 2022 éditées dans le *European Journal of Clinical Nutrition*, le sevrage de la NE est à envisager **dès que l'indication initiale ayant entraîné son introduction n'est plus justifiée, chez un enfant stable**. Il est cependant justifié d'y penser dès l'introduction de la NE.

III. Quelles modalités ?

- ◆ La collaboration d'une équipe multidisciplinaire (médecin traitant, diététicien, IDE, orthophoniste, assistant social, psychologue, kinésithérapeute) doit permettre un sevrage
 - en ambulatoire si possible ;
 - en hospitalisation si échec de la tentative en ambulatoire ou si la maladie sous-jacente est à haut risque de dénutrition ou de déshydratation et/ou si les compétences orales sont pauvres et/ou si le contexte social/familial est inadapté et/ou si présence d'une forte anxiété parentale.
- ◆ Si le sevrage se fait à l'hôpital : la sortie peut être envisagée quand le poids est stable, que les apports oraux représentent au moins 60 % des apports à l'admission et que la famille est prête à gérer le retour à la maison.
- ◆ Un plan de transition pour le suivi en ambulatoire est à organiser tout comme d'éventuels plans d'urgence :
 - Le poids est à surveiller de façon prolongée au cours des premières semaines. Une perte de poids de plus de 10 % ne peut être tolérée ;

- Poids et taille doivent être mesurés régulièrement pendant au moins 2 ans, notamment au moment de la puberté.
- ◆ Le suivi doit rester multidisciplinaire même après le sevrage définitif.
- ◆ Il est important de surveiller les taux de micronutriments (fer, folates, calcium, vitamines, zinc) au moins 6 mois après le sevrage et au moins une fois par an si le régime est peu diversifié.

Les maîtres-mots du sevrage de la NE sont l'information, l'anticipation, la prévention.

La nutrition entérale basée sur la vraie nourriture peut-elle améliorer la tolérance à la NE des enfants ?

Pr Valérie Marchand (Canada)

La NE élaborée à partir de vraie nourriture (RFBEN pour *Real-food based enteral nutrition*) est actuellement au cœur des préoccupations, devant la volonté des parents de reprendre le contrôle de l'alimentation de leur enfant en donnant une alimentation plus physiologique dans un contexte de considérations environnementales et économiques.

La RFBEN désigne plusieurs types de nutrition entérale, aussi bien les formules commerciales à base de vraie nourriture du commerce, que les préparations faites maison soit à partir d'un mélange de petits pots/assiettes pour bébés avec une formule de NE ou alors un mélange maison d'ingrédients.

	Avantages	Inconvénients
A partir d'aliments pour bébé du commerce	Facile à préparer Prend peu de temps Volume total plus facile à évaluer Moins de risque d'infection Réalizable à l'hôpital	Prix Choix limité Apports caloriques plus faibles
Préparation faite maison	Diversification alimentaire Permet à l'enfant d'avoir une alimentation plus proche de celle du reste de la famille.	Risque infectieux majoré Requiert plus de temps et d'organisation, et un matériel adapté

D'après Coad *et al.* (Arch Dis Child 2017), l'utilisation d'aliments mixés présente de nombreux avantages : une meilleure tolérance et une amélioration des symptômes digestifs, même si se pose la question des risques de contamination.

Une étude canadienne (Gallagher *et al.*, JPEN, 2018) suivant sur 6 mois 20 patients pour évaluer la faisabilité et l'impact des formules RFB a montré une amélioration des symptômes digestifs, une augmentation des prises orales, une diminution des prises d'anti-acides et de laxatifs. Elle a mis en évidence une amélioration des données anthropométriques, une satisfaction des aidants de presque 100%, ainsi qu'une meilleure diversité du microbiote des selles.

Une étude sur le risque de contamination (Johnson *et al.*, Nutr clin Prac 2019) a montré que le risque infectieux est négligeable si la préparation est consommée dans les 4 heures, ce qui sous-entend une administration sous forme de bolus.

Le statut nutritionnel est globalement amélioré même si davantage de calories sont nécessaires pour obtenir une prise de poids, et il est dépendant des besoins/restrictions/préférences de chaque enfant.



Attention, une RFBEN est contre-indiquée chez : les enfants de moins de 6 mois, les patients instables en soins intensifs, les enfants porteurs de sondes nasogastriques ou naso-jéjunales de trop petit calibre ou une GPE de moins de 12 French et les enfants recevant une alimentation en continu. Les difficultés d'équipement familiales ou une incapacité parentale à préparer la formule doivent également contre-indiquer la RFBEN.

La transition vers les formules RFB, dont la mise en place doit impliquer tous les acteurs intervenant dans la prise en charge de l'enfant doit être graduelle, impliquer un aliment à la fois, avec une surveillance attentive de la croissance.

Il est absolument nécessaire donner aux parents les clés permettant de mettre en place une RFBEN correctement : informations concernant la taille des portions, la façon de mesurer les ingrédients, la lecture des étiquettes des aliments, le nettoyage des accessoires et la conservation des aliments. Il est primordial d'insister sur l'importance de la diversification alimentaire pour diminuer le risque de toxicité de certains composants en excès (arsenic, mercure, oxalates) et celui de carence ou d'excès en nutriment.

L'essentiel est de rester ouvert et de voir les bénéfices d'une nutrition faite à partir de vraie nourriture, de comprendre le souhait des parents de donner à leur enfant la meilleure nourriture possible, de leur fournir les meilleurs supports pour être en sécurité.

Nouvelles tendances dans l'utilisation des formules basées sur de la vraie nourriture dans des conditions variées, expérience d'une pratique clinique au Royaume-Uni

Pr. Graeme O'Connor (Royaume-Uni)

Une première étude menée au Royaume-Uni sur la RFB chez des enfants avec des troubles neurologiques nourris par gastrostomie a montré une amélioration de 90% des symptômes digestifs et a encouragé l'utilisation de formules de nutrition RFB dans les services de soins intensifs et d'oncologie.

Le but de la présente étude était d'aller plus loin dans les investigations sur ce qu'il se produit au niveau du microbiome intestinal et de comprendre pourquoi ce type de nutrition est mieux toléré.

Le sepsis est la première cause de mortalité chez les enfants hospitalisés. Paradoxalement, sa gestion par les antibiotiques peut augmenter la susceptibilité aux autres infections opportunistes à cause de la dysbiose intestinale, qui peut elle-même entraîner une diarrhée (dans 29 à 72% des cas chez les enfants nourris par gastrostomie).

Les fibres et les probiotiques permettent de nourrir les bactéries constituant le microbiome (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), permettant la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) (butyrate, acétate et propionate) qui participent à l'intégrité intestinale en tant que moteur pour les entérocytes et par leur action anti-inflammatoire aussi bien niveau de la muqueuse que systémique. Les antibiotiques peuvent venir perturber cette organisation.

Au Royaume-Uni, une seule formule RFB est en circulation : *Compleat Paediatric*, qui contient 14% de nourriture réhydratée avec 1 gramme de fibre pour 100ml sous forme de pois, d'haricots verts, de pêches et d'orange. Elle contient également un peu de volaille. La formule contient aussi des prébiotiques.

Vingt enfants âgés de 1 à 16 ans étaient inclus, admis en soins intensifs pédiatriques en situation de sepsis nécessitant une ventilation mécanique et une nutrition entérale exclusive, et ayant développé une diarrhée à cause des antibiotiques prescrits pour la gestion du sepsis (3 selles molles ou plus par jour pendant au moins 48 heures).

Le type et la durée de traitement antibiotique étaient collectés, tout comme les données anthropométriques des enfants, la fréquence et la consistance des selles ainsi que leur teneur en AGCC évaluée par spectrométrie de masse. La sévérité du sepsis était quant à elle évaluée par la CRP et le lactate. Les selles des patients étaient collectées pour analyse avant le changement de nutrition entérale pour une formule RFB, puis à nouveau collectées à la fin de la première et de la deuxième semaine pour la mesure des AGCC.



Résultats :

Une bonne tolérance de la formule RFB a été démontrée par une diminution significative du nombre de selles et une amélioration de leur consistance après une semaine de RFB. Une diminution du sepsis pourrait être avancée comme facteur confondant mais dans la cohorte suivie il a été montré que la CRP pouvait encore augmenter après une semaine d'antibiotiques.

L'analyse des selles a mis en évidence parmi les AGCC fécaux que les niveaux de butyrate et propionate restaient stables, chez des enfants dont le poids était certes en baisse à la fin de la première semaine de traitement, mais en augmentation à la fin de la deuxième semaine.

En résumé :

- Les AGCC, qui sont à la fin de la chaîne de fermentation des fibres alimentaires par le microbiote intestinal, ont des effets bénéfiques sur l'intégrité de la muqueuse intestinale et les fonctions immunitaires systémiques.
- Une formule RFB était bien tolérée, améliorant la consistance et la fréquence des selles en l'espace d'une semaine après le changement de nutrition. De plus, les concentrations de butyrate et de propionate fécales restaient stables chez les enfants passés à une formule RFB à leur admission en soins intensifs.

Une formule RFB peut être bénéfique aux enfants en sepsis et présentant une diarrhée liée aux antibiotiques.



Effets au long terme d'une dénutrition en période critique

Dr Saenz de Pipaon Marcos (Espagne)

L'environnement fœtal et post natal précoce a une influence sur les événements de santé futurs et les risques de maladie chronique. Le cerveau fœtal puis du jeune bébé a une demande métabolique plus importante que le cerveau adulte, le rendant plus vulnérable aux troubles nutritionnels du début de la vie.

On peut alors se demander quelles sont les conséquences au long terme de la sous-nutrition.

Les effets de la dénutrition dépendent du moment de survenue au cours de la grossesse. Le premier trimestre de grossesse constitue une période critique car il s'agit de la phase de développement rapide des tissus et des organes.

Dans les pays en développement, la dénutrition et la malnutrition au cours de la grossesse sont une cause majeure de bas poids de naissance, mais pas seulement : elles sont à l'origine d'une atteinte de la structure et de la fonction cérébrale, d'une altération du quotient intellectuel (QI) et du comportement à 7 ans, et d'un risque augmenté de maladies métaboliques plus tard dans la vie.

Une nutrition adéquate en pré et post natal joue un rôle critique dans le programme de neurodéveloppement précoce, qui est un processus complexe impliquant la mise en place d'une connectivité avec des macronutriments comme les protéines, les acides gras à longue chaîne polyinsaturés (AGLCPI), le glucose mais aussi les micronutriments comme le fer, le zinc, les vitamines A, B et D et les folates.

Plusieurs études ont montré qu'un manque de protéines durant la période critique entre 6 mois et 10 ans de vie dont la résolution est tardive est associé avec une cognition altérée et un risque augmenté de dépression. De plus, une carence en AGLCPI en période critique chez le fœtus et le petit enfant a pour conséquence des résultats plus bas sur les échelles de Bayley à 18 mois, avec des enfants ayant une moins bonne gestion des informations, une moins bonne acuité visuelle, et moins de compétences motrices. Il peut ainsi y avoir des déficits fonctionnels au long cours comme un risque augmenté de maladies neuropsychiatriques à l'âge adulte comme la schizophrénie, les troubles affectifs, les symptômes dépressifs et l'anxiété chez les hommes.

La malnutrition maternelle reste un des facteurs non génétiques majeurs affectant le développement du cerveau du nouveau-né. Dans un modèle murin, il a été montré qu'un déficit maternel en protéines résultait en un hippocampe plus léger.

De plus, des mécanismes épigénétiques pourraient constituer un lien entre le statut nutritionnel et le changement dans l'expression des gènes, avec une expression altérée de certains miRNA (pour les gènes Xpo5 et Ago2) dans un modèle de souris dénutries (Bernardino BG, 2017)

Points clés de la sous-nutrition au cours de la grossesse et au cours de la petite enfance :

- 1. Dépend du moment de survenue au cours de la grossesse**
- 2. Altération du QI à 7 ans**
- 3. Augmentation du risque de maladie neuropsychiatrique à l'âge adulte**
- 4. Diminution du poids et du volume hippocampique dans les modèles animaux**

Effets du régime méditerranéen sur la prévention du SGA chez les nouveau-nés

Dr Castro (Espagne)



Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG, poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile) concerne 10% des grossesses. Plusieurs éléments peuvent en être la cause, dont une nutrition sous-optimale pendant la grossesse. Il est à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité périnatale. La moitié des mort-nés sont en effet causées par une restriction de la croissance pendant la grossesse, qui peut d'ailleurs également induire des perturbations métaboliques, des remodelages cardiovasculaires et des troubles neurodéveloppementaux.

Les auteurs ont ainsi considéré la fenêtre d'opportunité de l'étape prénatale pour des interventions diététiques relevant de la santé publique pouvant permettre d'empêcher ces pathologies à l'âge adulte.

Une première étude conduite par le Docteur Keys dans les années 1960 a montré que dans les pays dans lesquels un régime méditerranéen (RM) prédominait, la prévalence de maladies cardiovasculaires était diminuée. Ce régime, qui inclut un héritage culturel, promeut des produits basés sur les plantes comme les fruits et les légumes mais aussi les graines et les céréales. L'huile d'olive vierge est la source principale de graisses pour la cuisson.

De nombreux composants du régime méditerranéen présentent des propriétés anti oxydantes qui vont réduire l'inflammation et augmenter la synthèse d'acides gras à chaîne courte (AGCC) par le microbiote intestinal ainsi que la réduction des facteurs de risque indépendants cardiovasculaires.

C'est ainsi qu'a été mise en place l'étude IMPACT (Improving Mothers for a better Prenatal CARE Trial) avec pour hypothèse que le RM pourrait être utilisé comme thérapie pendant la grossesse

Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé incluant plus de 1200 femmes enceintes ayant une grossesse unique et à haut risque de PAG. L'objectif principal était de montrer une réduction de la prévalence de 30% du PAG avec un RM. L'objectif secondaire était de montrer une réduction d'au moins 15% de la prématurité, de la pré-éclampsie, du retard de croissance sévère ainsi que de la mortalité périnatale pour les grossesses à haut risque.

Un tiers des patients a bénéficié de la mise en place d'un RM, un tiers un programme basé sur la réduction du stress (MBSR) et le dernier tiers avait un suivi « simple » de grossesse sans intervention.

Les patientes étaient randomisées entre 19 et 23SA, puis revues après intervention à 34-35SA pour une évaluation maternofoetale. Les données de la mère et du bébé étaient récupérées à la naissance ainsi que celles de l'enfant sur le plan cardiovasculaire et du neurodéveloppement à 1 mois, 1 an et 2 ans.

Les patientes du groupe RM étaient vues toutes les 4 semaines pendant 4 mois, bénéficiaient d'entretiens téléphoniques et d'ateliers en groupe pour les aider à mettre en place et à garder un RM.

Les conseils comprenaient notamment la consommation quotidienne de 5 cuillères à soupe d'huile d'olive, 15 grammes de noix, au moins 3 portions de légumes, 2 de fruits frais et 3 de produits laitiers ; et la consommation hebdomadaire d'au moins 3 portions de poisson et 3 de viande maigre. Une réduction de la consommation de beurre, de margarine, de boissons sucrées, de pâtisseries, de viande rouge et transformée et de céréales raffinées était également encouragée.

Des biomarqueurs spécifiques étaient mesurés pour évaluer la compliance des patientes, notamment l'EVOO (hydroxytyrosol urinaire) pour la consommation d'huile et l'acide alpha linoléique plasmatique qui reflète la consommation de noix.

Une augmentation de 3 points ou plus du score d'adhérence au régime méditerranéen (sur 17 points) était en faveur d'une bonne participation au régime.

Sur les 1221 patientes randomisées, les auteurs ont montré une diminution significative du PAG avec le RM mais aussi dans le groupe MBSR (14% et 15,6% contre 21,9%). Ils ont également mis en évidence une diminution significative des événements périnataux indésirables, notamment du PAG sévère, de la pré-éclampsie, et des décès péri-nataux.

Près des deux tiers des participantes avaient une bonne adhérence avec un score augmenté de 4 points du score de RM. Les dosages des biomarqueurs étaient satisfaisants dans la population RM.



Le régime méditerranéen pendant la grossesse réduit le risque de nouveau-né PAG et de complications durant les grossesses à haut risque.

Cette étude a montré qu'une modification structurée du mode de vie participe à réduire les complications dans des grossesses pour lesquelles aucun traitement n'avait montré d'effet positif.

Les obstacles pour satisfaire les recommandations nutritionnelles dans les services de soins intensifs pédiatriques tertiaires

Dr Morice (Suisse)

Les objectifs d'un support nutritionnel optimal en soins intensifs sont multiples : la diminution de la malnutrition, des infections nosocomiales, de la durée de la ventilation et du séjour, ainsi que de la mortalité. En unité des soins intensifs, la détérioration nutritionnelle est un problème fréquent.

Des recommandations claires permettent d'améliorer la prise en charge des enfants en unité de soins intensifs (ASPEN/SCCM 2017 et ESPNIC 2020), notamment sur l'initiation d'une nutrition entérale dans les 48 premières heures d'hospitalisation et l'atteinte d'au moins deux tiers des besoins nutritionnels après 7 jours de nutrition d'après l'équation de Schofield, qui permet d'estimer le métabolisme de base.

L'objectif de l'étude était l'analyse des pratiques concernant le support nutritionnel des patients à la lumière des recommandations ASPEN pour identifier les obstacles à satisfaire les besoins nutritionnels à partir d'une revue rétrospective unicentrique des dossiers d'une population âgée de 1 mois à 16 ans, hospitalisée pour au moins 48 heures entre juillet 2017 et janvier 2020.

Plusieurs données étaient collectées au moment de l'admission, à 48 heures et 7 jours d'hospitalisation, notamment la mise en place d'un support ventilatoire, un besoin en vasopresseurs ou de support extracorporel.

Cinq cent trente-trois patients étaient inclus à H48 et 188 étaient encore hospitalisés à J7. La moitié des patients étaient hospitalisés pour décompensation cardiaque, plus du tiers nécessitait un support ventilatoire, 25% étaient sous vasopresseurs. 75% des patients suivaient les recommandations ASPEN à H48, et 80% à J7.

Une instabilité hémodynamique, la nécessité d'un support ventilatoire invasif ou d'une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) étaient associées à des difficultés pour satisfaire les recommandations ASPEN à H48 de l'admission en soins intensifs. A une semaine, le seul obstacle était la poursuite d'une ventilation invasive.

Cette étude présente cependant quelques limites : une part non négligeable de patients présentant une cardiopathie avec prise en charge particulière dans un contexte humanitaire, et un nombre de données anthropométriques manquantes important à l'admission et pendant l'hospitalisation.

Cette étude rétrospective souligne cependant l'importance de la nutrition en service de soins intensifs et donne des pistes pour continuer d'optimiser le support nutritionnel des patients de soins intensifs

Persistance des symptômes de maladie cœliaque malgré le régime sans gluten

Dr Laura Kivelä (Finlande)

Une étude de cohorte rétrospective réalisée à l'hôpital des enfants de Boston (Veeraraghavan *et al.*, WJG, 2021) a montré que la principale cause de la persistance des symptômes de maladie cœliaque (MC) était la poursuite de l'exposition au gluten.

Parmi les études où un régime d'exclusion strict était prouvé, 15 à 34% des symptômes de MC persistent chez les enfants. Il s'agit de chiffres proches de ceux observés au moment de la transition vers la médecine adulte. Cependant,



chez les adultes, un tiers à la moitié des patients sont concernés, ce qui soulève la question d'une meilleure réponse au régime d'exclusion du gluten chez les enfants.

Les symptômes persistants sont essentiellement des arthralgies, une asthénie, une dermatite herpétiforme, des symptômes dépressifs. Selon Vuolle *et al.* (BMJ Open Gastro 2022), plus de 50% des patients avaient au moins deux symptômes persistants. D'après Sansotta *et al.* (JPGN 2018), la présence d'une constipation au diagnostic est en outre un facteur prédictif de persistance de symptômes digestifs.

Cette persistance de symptômes pose bien évidemment la question des comorbidités associées qu'il faut éliminer.

Plusieurs facteurs de risque de symptômes de MC persistants sont identifiés : une longue durée d'évolution des symptômes avant le diagnostic (plus de 5-10 ans), la sévérité des symptômes au diagnostic, un apport pauvre en fibres sur un régime sans gluten. Le sexe féminin et un âge plus élevé au diagnostic sont également évoqués.

La pathogénie des symptômes persistants n'est pas claire, tout comme celle des symptômes de MC non traitée, car il n'y a pas de corrélation entre les dommages grêliques et la symptomatologie. Une perturbation de mécanismes évoqués dans d'autres pathologies gastro-intestinales pourrait être en cause, comme celle de l'axe cerveau-intestin ou une altération du microbiote duodéal.

Comment traiter ces symptômes ?

- ◆ Les probiotiques présentent un certain potentiel ;
- ◆ Le régime FODMAP adjuvant et les groupes d'éducation thérapeutiques ont montré des bénéfices chez l'adulte et pourraient être utiles chez l'enfant ;
- ◆ Sur le plan des thérapeutiques non médicamenteuses, il faut souligner l'importance d'un environnement soutenant avec des connaissances familiales solides sur la MC, ainsi que d'un suivi appuyé par une équipe pluridisciplinaire disponible.

Il est important d'identifier ces symptômes qui sont associés avec une qualité de vie altérée, une mauvaise perception de la santé globale et de potentiels mécanismes adaptatifs incluant restrictions alimentaires et un retrait social.

La persistance de symptômes gastro-intestinaux ou non malgré un régime bien conduit est commune. Ces symptômes sont importants à reconnaître car ils peuvent mettre en péril la santé et la qualité de vie des patients, en causant notamment des restrictions non nécessaires.

Il est nécessaire d'éliminer une nouvelle exposition au gluten ainsi que les diagnostics différentiels, notamment gastro-intestinaux, et de proposer un soutien adapté aux patients.

En amont, un diagnostic de la maladie cœliaque le plus précoce possible après le début des symptômes peut participer à diminuer le risque de symptômes persistants malgré un régime sans gluten bien conduit. Ceci pose la question de l'intérêt d'un dépistage précoce.

Symposium Nestlé Nutrition Institute – 18 mai 2023

Comment les HMO modulent-ils le système immunitaire des enfants APLV ?

Mécanismes de modulation de la réponse immunitaire par les HMO

Pr O'Mahony (Irlande)

Nous naissons tous « stériles » avant d'acquérir au cours du développement des micro-organismes permettant la constitution de notre microbiote intestinal. Divers facteurs entrent en jeu dans sa composition, comme le microbiote maternel ou encore les conditions de naissance (césarienne/voie basse, antibiothérapie en période néonatale, régime alimentaire, contact avec la fratrie...).

Le régime alimentaire apparaît comme le facteur ayant la plus grande influence sur la composition du microbiote et notamment les HMO (oligosaccharides du lait maternel humain) du lait maternel (LM), qui représentent le 3^{ème} composant du LM humain. Plus de 150 types de HMO ont été identifiés à ce jour.

La composition en HMO du LM est influencée par le statut sécrétoire en fucosyltransférase-2 de la mère, le stade de lactation, l'âge gestationnel, la santé maternelle, la localisation géographique et l'exclusivité ou non de l'allaitement maternel.

Le système immunitaire se développe en parallèle du microbiote intestinal avec la mise en place de réseaux de régulation, et des erreurs intercurrentes peuvent être à l'origine d'allergies alimentaires. Le rôle des HMO dans ces réseaux est suggéré par plusieurs études selon lesquelles il y a une association entre la composition en HMO dans le LM et le risque allergique dans la descendance, avec un risque potentiellement médié par les effets des HMO sur le microbiote.

Au niveau de l'intestin, les HMO ont trois mécanismes d'action :

- 1) Une expansion des espèces bactériennes protectrices immunorégulatrices comme les *Bifidobacteria*, qui permettent d'augmenter le niveau de cellules T régulatrices au niveau intestinal. Une étude a montré chez des nourrissons plus fréquemment allaités au moment du premier confinement une moindre utilisation des antibiotiques en cas d'infection. Une autre étude interventionnelle a montré une réduction du nombre de bronchites et des infections des voies aériennes supérieures ainsi qu'une utilisation réduite des antibiotiques chez les nourrissons qui étaient supplémentés en HMO lors des premiers mois de vie ;
- 2) Une modification du métabolisme microbien et la génération de composants régulateurs ;
- 3) Un effet direct sur la barrière épithéliale et les cellules immunitaires.

➔ **Les HMO ont des effets immuns pouvant être directs ou indirects. Ils ont un rôle primordial dans le développement d'une régulation immunitaire et de ses réseaux effecteurs.**



Implications cliniques de 2'FL et de LNnT sur la gestion nutritionnelle de l'APLV Pr Vandenplas (Belgique)

La première année de vie est une période critique pour le développement immunitaire et pour la maturation intestinale, influencés par la mise en place d'un microbiote intestinal sain.

Les enfants avec une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) présentent une réponse locale immune avec un défaut de la muqueuse intestinale dans le cadre d'une maladie immuno-médiée caractérisée par une réponse immunitaire exacerbée avec un déséquilibre Th1/Th2, une perméabilité intestinale augmentée et une dysbiose. Ils ont un risque plus élevé de développer des infections, notamment du tractus respiratoire inférieur.

Il a été démontré que le 2'FL (2'-Fucosyllactose) et le LNnT (Lacto-N-neotetraose), deux HMO (oligosaccharides du lait maternel humain), jouent plusieurs rôles dans le soutien du système immunitaire des enfants APLV : la promotion de bactéries bénéfiques permettant de lutter contre la dysbiose consécutive à l'APLV, la protection contre l'adhésion des pathogènes à la barrière intestinale, la modulation du système immunitaire (équilibre Th1/Th2), et la participation à la perméabilité intestinale perturbée dans l'APLV.

Une première étude (Nowak-Wegrzyn *et al.* 2019) a confirmé l'hypoallergénicité d'une formule infantile avec des protéines de lactosérum supplémentée en 2'FL et LNnT chez les nourrissons et enfants suivis pour APLV : les enfants toléraient très bien la formule (à 99%) dont les niveaux de HMO donnés pour la supplémentation (1 g/l de 2'FL et 0,5 g/l de LNnT) étaient comparables à ceux retrouvés dans le lait maternel humain.

Ceci a été confirmé par un essai randomisé contrôlé (Vandenplas *et al.* 2022) qui comparait des enfants recevant un hydrolysate extensif avec une supplémentation en 2'FL et LNnT avec des enfants qui recevaient le même lait sans HMO. Les auteurs ont montré que la prise de poids quotidienne était similaire dans les deux groupes. La formule soutient donc une croissance satisfaisante, en plus de contribuer au traitement des symptômes d'APLV.

Il n'y avait pas de différence significative dans l'évaluation du score CoMiss entre les deux groupes. Cependant, le groupe test a montré une baisse significative de survenue des infections des voies aériennes supérieures (-42%) et une incidence plus basse de survenue des otites (-12%). Il était également observé une tendance à la baisse de 30 à 40% du risque d'infection des voies aériennes inférieures (-23%) et gastro-intestinales.

Une étude (PLATYPUS) s'intéressant à la supplémentation des formules d'acides aminés avec du 2'FL et du LNnT a montré des résultats intéressants :

- une diminution significative des symptômes cliniques était observée entre le début de supplémentation et la visite de suivi à 1 mois, avec une bonne tolérance de la formule par les patients.
- les enfants avec une APLV modérée à sévère atteignaient une croissance normale avec pour certains un rattrapage de la croissance. Au cours de la période de suivi de 4 mois toutes les données anthropométriques progressaient sur les courbes de référence de l'OMS.

En résumé :

Les HMO participent au développement du système immunitaire des enfants allaités. Une supplémentation devrait être considérée chez les enfants non allaités. L'exemple de l'APLV montre que les HMO jouent un rôle protecteur contre les maladies allergiques via plusieurs mécanismes.

La supplémentation en HMO des hydrolysats extensifs est sûre et bien tolérée chez les enfants APLV. Elle apparaît comme protectrice contre certaines infections chez ces enfants, en plus de permettre la réduction de l'utilisation d'antibiotiques.

Compris entre 0 et 33, le score CoMiss est un outil d'aide au diagnostic de l'APLV. Un score supérieur ou égal à 12 oriente vers une APLV, qui ne peut être confirmée que par un régime d'éviction. Ce score peut également servir à évaluer l'évolution de la symptomatologie au cours de la prise en charge.

Aspects nutritionnels du sous et surdiagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache

Dr Verduci, Italie

Le diagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est un véritable défi car la plupart de ses symptômes sont aspécifiques. Le risque de mauvais diagnostic ou de dérives dans le choix du lait à donner aux enfants est non négligeable avec des familles pouvant se tourner vers les jus végétaux dont les apports en énergie, en protéines, en graisses et en micronutriments sont loin d'être adaptés.

Le **sous diagnostic** d'APLV soulève plusieurs problématiques :

- 1) Une augmentation du risque allergique global et de réactions aiguës graves, souvent en association avec une condition atopique ;
- 2) Un risque nutritionnel non négligeable avec potentiellement une croissance altérée :
 - Des études ont révélé que les Z scores des rapport poids pour l'âge et taille pour l'âge étaient diminués chez les enfants avec une APLV IgE-médiée par rapport à un groupe contrôle avec une différence plus marquée entre 6 et 12 mois de vie ;
 - Le risque de malnutrition est majoré par l'augmentation de la dépense énergétique liée notamment à l'augmentation de la demande métabolique associée au turn-over cellulaire, notamment si une dermatite atopique est associée, mais aussi à l'inflammation de la muqueuse intestinale qui réduit les capacités d'absorption des nutriments, ce qui peut entraîner un déficit en nutriments essentiels.
- 3) Une diminution de la qualité de vie des enfants et de leurs parents car les symptômes ne sont pas pris en charge de manière adaptée.

Le **sur diagnostic** d'APLV est beaucoup plus fréquent, notamment pour les formes non IgE-médiées. En effet, régurgitations, dyschésie, constipation et coliques sont des phénomènes pouvant survenir chez les enfants en bonne santé.

Chez le grand enfant, la prévalence d'APLV d'après les résultats d'une étude réalisée en double aveugle contrôlée avec un placebo test était inférieure à 1% alors que la prévalence de l'APLV basée sur la perception des parents allait de 6 à 14,5% : l'occasion de rappeler l'importance du diagnostic d'élimination c'est-à-dire un régime d'exclusion suivi d'un test de réintroduction avant d'entamer un régime d'exclusion sur le long terme.

Le sur diagnostic d'APLV a plusieurs implications : un poids financier pour les familles mais aussi pour le système de santé (1). Chez les enfants non allaités l'aspect économique est à prendre en compte dans la mesure où les formules adaptées sont plutôt chères. De plus l'utilisation non raisonnée de formules thérapeutiques peut avoir un impact à long terme sur les préférences gustatives (2) puisque le goût des protéines hydrolysées est bien différent de celui des formules habituelles, chez des enfants pouvant développer des troubles alimentaires avec une tendance à picorer la nourriture. Ceci suggère une implication bio-psycho-sociale de l'allergie alimentaire.

Il est également nécessaire de faire preuve de prudence car beaucoup de mères allaitantes sont mises sans anticipation sous régime d'exclusion aboutissant à une déficience nutritionnelle maternelle et l'arrêt prématuré et non nécessaire de l'allaitement (3). L'allaitement avec l'exclusion des PLV du régime maternel doit être considéré pour 2 à 4 semaines. S'il est prolongé, une supplémentation en calcium et en vitamine D est recommandée alors qu'une supplémentation en iode et vitamine B 12 doit être considérée. A l'amélioration des symptômes, la mère doit réintroduire les PLV dans son régime. Une surveillance diététique des apports adéquats en macronutriments notamment en vitamine D et en calcium est requise chez les enfants en régime d'exclusion notamment ceux qui ont plus d'un an, dans la mesure où les apports en lait après cet âge sont réduits (4).

Des mesures de prévention de l'APLV sont-elles possibles ? 11 affirmations du groupe de travail de l'ESPGHAN

Pr Szajewska (Pologne)

1. **L'allaitement maternel (AM) doit être encouragé pour ses multiples bénéfices mais son effet préventif sur l'APLV n'a pas été documenté.**

Le rôle de l'allaitement est controversé. Certains travaux ne trouvent pas d'association de l'AM avec la prévention de l'APLV alors que certains trouvent un risque diminué et d'autres encore un risque augmenté d'APLV avec l'AM (de 3% de baisse à 2% d'augmentation). Il est cependant difficile d'élucider la question grâce à des études randomisées pour des raisons éthiques évidentes.

2. **Les restrictions diététiques autres que celles préconisées pour la femme enceinte elle-même ne sont pas indiquées durant la grossesse et la lactation.**

D'après des études réalisées contrôlées chez des femmes enceintes ou allaitantes les restrictions diététiques n'auraient pas ou très peu d'effets et donc ne sont pas recommandées.

Une introduction précoce est-elle à envisager pour les PLV ? Une revue de la littérature (Scarpone *et al.*, *Jama Pediatr*, 2023) a montré qu'il n'y a **pas de différence significative entre une introduction précoce et tardive des PLV dans l'alimentation des nourrissons sur le risque d'APLV**. Ainsi :

3. **Il n'y a pas de preuve scientifique suffisamment robuste pour affirmer qu'éviter ou introduire de façon retardée les formules à base de PLV diminue ou augmente le risque d'APLV chez les enfants considérés comme étant à risque important de maladies allergiques.**
4. **Il n'est pas établi qu'éviter une consommation régulière de PLV durant la toute petite enfance diminue le risque d'APLV chez les enfants.**
5. **La supplémentation en lait artificiel durant les premiers jours de vie des enfants allaités n'est pas recommandée pour la prévention de l'APLV.**

Quel est donc le meilleur moment ???

*Jusque 2016, toutes les sociétés recommandaient des formules avec une allergénicité diminuée pour les enfants à haut risque d'allergie. Cependant, la méta-analyse de Boyle *et al.* (BMJ, 2016) montre qu'il n'y a pas de preuves supportant l'utilisation de formules hydrolysées pour la prévention de l'APLV.*

6. **Pour les enfants qui ne peuvent pas être allaités exclusivement au sein, il n'y a pas de preuve suffisante pour recommander l'utilisation en routine de formules partiellement hydrolysées, de formules hydrolysées extensives à base de lactosérum ou de caséine pour prévenir l'APLV.**
7. **Le rôle des formules de protéines de riz hydrolysés n'a pas été étudié.**
8. **Pour les enfants ayant une histoire d'allergie familiale documentée, il n'y a pas un niveau de preuve suffisant pour recommander des formules à base de protéines de riz.**
9. **Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander l'usage des pré-, pro- et symbiotiques étudiés jusqu'à présents dans la prévention de l'APLV.**



- 10. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander l'usage d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne pour la prévention de l'APLV.**
- 11. La supplémentation en vitamine D n'a pas de rôle à jouer dans la prévention de l'APLV.**



Efficacité et sécurité de la transplantation de microbiote fécal chez les adolescents avec un syndrome de l'intestin irritable réfractaire : un essai contrôlé randomisé en double aveugle avec placebo – Dr Clara De Bruijn (Pays-Bas)

Le syndrome de l'intestin irritable (SII, IBS en anglais) est un trouble douloureux abdominal chronique à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie, causant un absentéisme scolaire important, un risque plus important de développer une anxiété ou encore une dépression. Il représente de ce fait un coût de santé publique non négligeable.

La physiopathologie du SII n'est pas complètement élucidée mais il y a de plus en plus d'arguments pour avancer le rôle du microbiote intestinal dans sa genèse. Certaines études ont prouvé que le microbiote intestinal de patients SII différait du microbiote de contrôles sains. Ainsi, la modification du microbiote intestinal pourrait avoir des effets bénéfiques sur les symptômes du SII.

L'une des manières de le modifier est la transplantation de microbiote fécal (FMT). À ce jour, 7 essais cliniques randomisés ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la FMT chez les patients adultes souffrant de SII, mais pas chez les adolescents.

L'étude FAIS (FMT in Adolescents with refractory IBS) est une étude randomisée contrôlée en double aveugle avec placebo comparant les effets de 2 FMT espacées de 6 semaines chez les patients souffrant de SII. Un groupe de patients recevait 2 FMT allogéniques avec des échantillons de fèces d'un donneur sain, et l'autre recevait 2 FMT autologues avec leurs propres fèces (placebo). Le jour de la transplantation, une sonde nasoduodénale permettant la réalisation d'un lavement était mise en place. Le donneur comme le receveur devaient fournir un échantillon de selles fraîches. Au laboratoire, ces échantillons étaient mixés avec de la solution saline puis tamisés pour obtenir un échantillon de 200cc complètement homogène. L'échantillon était ensuite passé par la sonde nasoduodénale.

Le critère de jugement principal était l'efficacité du traitement définie par une réduction d'au moins 50 points du score de sévérité du SII. Les critères de jugement secondaires comprenaient un soulagement adéquat des douleurs abdominales, une amélioration des scores de qualité de vie et un changement dans la composition du microbiote. Les différents critères étaient évalués à T0 puis à 6, 12, 24 et 48 semaines après la première FMT.

Sur 32 patients randomisés, 5 n'ont pas eu 2 greffes, 1 a été perdu de vue, 2 n'ont pas voulu poursuivre car n'ont pas ressenti d'effet après la première greffe et 2 autres n'ont pas pu remplir le protocole à cause de la pandémie liée au COVID-19.

Il a été observé que la réponse aux greffes augmentait avec le temps : à 24 semaines, il y avait 60% de répondeurs après la greffe de donneurs contre 25% des patients ayant reçu une autogreffe. Il n'y avait cependant pas de différence significative au suivi à 48 semaines. Les résultats étaient similaires pour l'évaluation du soulagement des symptômes des patients.

Les scores de qualité de vie étaient meilleurs chez les patients ayant reçu une FMT de donneur à 12, 24 et 48 semaines. Les changements de composition du microbiote intestinal différaient significativement entre les deux groupes, avec des modifications plus marquées dans le groupe de greffe issue de donneur.

Les effets indésirables rapportés (douleur abdominale, diarrhées et nausées) étaient modérés et transitoires (3 premiers jours), sans différence significative entre la première et la deuxième greffe.

La meilleure efficacité des greffes de donneur à 24 semaines pourrait s'expliquer par une prise effective de la greffe à ce moment de la prise en charge. Cependant, dans d'autres travaux les résultats étaient meilleurs à 12 semaines de suivi. Cette différence peut trouver son origine dans l'amplification des effets de la première FMT par la deuxième avec un temps de latence.

La FMT représente une stratégie prometteuse dans la prise en charge des adolescents souffrant d'un SII réfractaire.





L'implication des parents dans la prise en charge des prématurés en soins critiques sur le plan nutritionnel – Dr Moreno Sanz-Gadea (Espagne)

D'origine estonienne, le modèle FiCare (Family Integrated Care model) promeut l'inclusion des parents comme partie intégrante de l'équipe de soin de leur enfant, leur permettant à la fois d'assumer leur rôle de parents mais aussi de les conforter dans leurs compétences de soins, pour qu'ils deviennent les acteurs de soins privilégiés de la prise en charge, autant pour les soins de base (changes, bains, allaitement), que pour des soins plus avancés (soins de stomie, gestion des supports ventilatoires invasifs et non invasifs).

FiCare repose sur 4 piliers :

- L'éducation de l'équipe médicale et paramédicale ;
- L'éducation parentale individualisée sur la prise en charge de l'enfant ;
- L'environnement des soins intensifs néonataux (lieux accueillants, accueil 24h/24) ;
- Le soutien psychosocial (association de parents, assistant(e) social(e)).

La formation des parents peut se faire de plusieurs manières : à l'aide de monographies avec des informations théoriques, ou des ateliers pratiques donnant la possibilité d'échanger avec les autres parents et les soignants.

Une étude pilote avec application du modèle a été réalisée dans les niveaux IIIC de réanimation néonatale en Espagne, incluant des nouveau-nés nés à moins de 28SA, pesant moins de 1000g, ayant éventuellement subi des opérations de chirurgie notamment cardiaque. Trois cohortes étaient comparées : une cohorte historique suivie avant la mise en place du modèle FiCare, une cohorte FiCare, et une cohorte contemporaine suivie de façon concomitante au modèle mais qui n'en a pas bénéficié.

Cinquante-deux bébés à terme et 134 prématurés avec des pathologies diverses (atrésie gastro-intestinale, gastroschisis, hernie diaphragmatique congénitale, syndrome génétique, maladie cardiaque congénitale) ont été inclus.

Il a été mis en évidence dans le groupe ayant bénéficié du modèle FiCare une augmentation significative des taux d'allaitement maternel (notamment au sein), une survenue moins fréquente de sepsis de début tardif, une durée raccourcie du séjour en soins intermédiaires ainsi qu'une réduction des passages aux urgences dans les 6 mois suivant la sortie.

La participation des parents aux soins joue un rôle primordial sur la santé de leurs bébés et la qualité de leur prise en charge en service de soins intensifs. Leur intégration doit faire l'objet d'une formation individualisée prenant en compte les spécificités de l'enfant.

Ce modèle pourrait être adapté dans les pays disposant de peu de ressources économiques.



L'utilisation des prébiotiques dans la gestion des troubles gastro-intestinaux pédiatriques : la prise de position du groupe de travail de l'ESPGHAN – Dr Indrio (Italie)

Les prébiotiques répondent à plusieurs définitions :

- « Un ingrédient non digestible qui affecte positivement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une bactérie ou d'un nombre limité de bactéries déjà présente(s) dans le côlon » (Gibson et Roberfroid, 1995).
 - « Des ingrédients sélectivement fermentés qui permettent des changements spécifiques, dans la composition et/ou l'activité dans la flore intestinale, et qui accordent des bénéfices pour la santé et le bien-être de l'hôte » (Gibson *et al.*, 2004).
 - « Un substrat qui est sélectivement utilisé par les microorganismes de l'hôte conférant un bénéfice de santé » (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, 2017).
- 1) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques pour la supplémentation du lait donné aux enfants prématurés.
 - 2) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques en prophylaxie ou en mesure thérapeutique des coliques infantiles.
 - 3) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques pour le traitement de la diarrhée aiguë infectieuse. *Il n'existe pas plus de 2 essais évaluant la même préparation prébiotique dans cette indication.*
 - 4) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques en thérapie adjuvante ou même en prévention des infections à *Helicobacter Pylori*.
 - 5) **Deux essais contrôlés randomisés ont montré une efficacité clinique de la supplémentation en psyllium dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable.**
 - 6) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques pour le traitement de la constipation fonctionnelle.
 - 7) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
 - 8) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques pour le traitement de la maladie cœliaque. *D'après un essai contrôlé randomisé, l'inuline enrichie en oligo-fructose pourrait aider à améliorer le microbiote fécal, la production de métabolites bactériens, la fonction de barrière intestinale et l'absorption de vitamines et de minéraux.*
 - 9) Il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation des prébiotiques pour la prévention de la marche atopique.

Les études s'intéressant aux prébiotiques sont limitées, et celles existantes sont très hétérogènes notamment sur les prébiotiques étudiés, les populations d'étude, les critères diagnostiques, et le moment où les critères étaient récoltés, rendant difficile l'établissement de recommandations.



Les effets des protéines du lait de croissance au cours de la deuxième année de vie sur l'IMC et la croissance : the Toddler Milk Intervention Study (TOMI) – Dr Grote (Allemagne)

Des études observationnelles ont associé une prise importante de protéines au cours de la 2^{ème} année de vie et un risque augmenté d'obésité, avec un effet plus important des protéines animales. Les protéines de lait de vache (PLV) représentent quant à elles la première source de protéines chez les tout-petits.

L'hypothèse des auteurs est que la prise précoce de protéines entraîne la formation d'acides aminés à chaîne ramifiée qui activent l'IGF-1 et l'insuline, et qui entraînent une adipogénèse et la différenciation des adipocytes.

L'objectif de l'étude TOMI était d'évaluer les effets des PLV sur la croissance au cours de la 2^{ème} année de vie, avec pour critère de jugement principal le Z-score de l'IMC à 24 mois.

Une étude randomisée en double aveugle a été menée, comparant deux laits isocaloriques, le premier lait « standard » à haute teneur en protéines (2,95 g/l et 1 g/l de lipides), le second étant un lait expérimental avec un taux plus bas de protéines (0,7 g/l et 2 g/l de lipides).

Le recrutement a été réalisé sur 2 centres (Munich et Reus/Tarragona) et a permis d'inclure des enfants en bonne santé, nés à terme, buvant au moins 300 ml de lait contenant des PLV à la randomisation réalisée à 12 mois.

Les enfants avaient une alimentation conventionnelle jusqu'à 12 mois, avant la réalisation de prélèvements sanguins et urinaires, et la randomisation. Les 1627 enfants randomisés étaient ensuite vus à 18 et 24 mois pour un examen clinique et une analyse d'urine. Une prise de sang complémentaire était réalisée à 24 mois. Les familles étaient régulièrement contactées par téléphone dans l'intervalle.

Un régime conventionnel était repris à 24 mois, et le suivi était poursuivi jusqu'à l'âge de 6 ans.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les apports énergétiques globaux et les volumes de lait ingérés à 18 et 24 mois.

L'IMC à 2 ans n'était pas affecté par les apports protéiques totaux dans les deux groupes, alors qu'un écart était présent à l'évaluation des 18 mois, avec une augmentation plus importante de l'IMC dans le groupe standard à cet âge.

Un apport plus important de PLV au cours de la 2^{ème} année de vie induit cependant une augmentation du poids et de la taille plus marquée, alors qu'un apport réduit entraîne une prise de poids et une augmentation de la taille plus lentes.

Le suivi jusqu'à 6 ans des enfants permettra de déterminer si ces effets sur la croissance sont transitoires ou permanents