



LABORATOIRE
Gallia

Linda ADOUANE

2022 ESPGHAN Annual Meeting

Jeune Reporter du GFHGNP

Bourse GALLIA

#1

ESPGHAN position paper on the follow-up of children and adolescents with coeliac disease

Luisa Mearin

Les 10 commandements de la prise en charge de la maladie cœliaque

- 1) Un suivi après le diagnostic de maladie cœliaque est recommandé.
- 2) Le suivi régulier doit être réalisé par un médecin ou diététicien expérimenté dans la prise en charge de la maladie cœliaque.
- 3) A) Le premier RDV de suivi doit être réalisé 3-6 mois après le diagnostic de maladie cœliaque. Il peut être réalisé plus tôt si la pathologie est sévère et en fonction de l'anxiété parentale. Après cela, le suivi est préconisé tous les 6 mois jusqu'à négativité des IgA anti-transglutaminase et tous les 1-2ans.

B) Dans le suivi régulier de la maladie cœliaque :

- évaluation des signes et symptômes cliniques
- évaluation de la croissance en consignait bien les données dans les courbes de croissance
- dosage des IgA anti-transglutaminase
- un bilan biologique nutritionnel et vitaminique doit être réalisé au diagnostic et si mise en évidence d'anomalies et après éventuelles substitutions, un contrôle doit être réalisé. Si les anomalies persistent malgré le suivi strict du régime sans gluten, il doit être envisagé des pathologies associées à la maladie cœliaque et des investigations complémentaires doivent être demandées.
- le dépistage de pathologies thyroïdiennes peut être considéré en fonction de l'évaluation clinique et laisser à l'appréciation du praticien.
- la surveillance de la densité minérale osseuse n'est pas recommandée.
- le dosage des Ig anti-HBV peut être demandé en fonction du statut vaccinal du patient, du pays de résidence et du programme de vaccination de la population générale. Une dose de rappel peut être administrée en fonction.



LABORATOIRE
Gallia

- 4) A) Le seul traitement de la maladie. cœliaque est le régime sans gluten mais il n'existe aucun outil standardisé pour évaluer l'adhérence du patient. Une approche multidimensionnelle doit être envisagée (médicale, diététique et biologique même si les IgA anti-transglutaminase sont le reflet de la cicatrisation muqueuse plutôt que l'adhérence au régime sans gluten).
- B) Le dosage du GIPs (Gluten Immunogenic Peptides) urinaire ou fécal n'est pas encore recommandé et nécessite plus de preuves scientifiques.
- 5) Après instauration du régime sans gluten:
- le rattrapage staturo-pondéral est atteint dans les deux ans après le début du régime. Si l'objectif n'est pas atteint il est essentiel de d'abord s'assurer de l'adhérence au régime et si c'est le cas une pathologie concomitante doit être recherchée.
 - un régime sans lactose est recommandé seulement si présence de symptômes d'intolérance au lactose.
 - il n'y a pas de traitement spécifique de la fatigue du patient hormis le régime.
 - le syndrome d'intestin irritable doit être traité de la même façon que chez les patients non atteint de maladie cœliaque.
- 6) Les principaux problèmes rencontrés dans le suivi:
- une anémie sur carence martiale, déficit en folate ou vitamine B 12 doit être supplémentée et contrôlée jusque résolution.
 - la normalisation des IgA anti-tranglutaminase prend 6-12 mois. Si pas de diminution des IgA, un manque d'adhésion au régime doit être évoqué en premier lieu.
 - un suivi de la cicatrisation muqueuse n'est pas recommandé. Des biopsies doivent être répétées si doute diagnostique de maladie cœliaque ou si suspicion d'une autre pathologie intestinale associée.
 - la maladie cœliaque réfractaire est aussi rencontrée mais rare en pédiatrie et doit être investiguée. Il n'y a généralement aucune réponse au régime. Si cette situation est rencontrée, réévaluer l'adhérence au traitement et évoquer une autre pathologie intestinale mimant les mêmes symptômes que la maladie cœliaque (MICI, entéropathies auto-immunes, APLV...).
- 7) La qualité de vie des patients doit être évaluée régulièrement en utilisant l'outil standardisé qui est le questionnaire HRQOL. La fréquence de l'évaluation n'est pas définie.
- 8) Dans les situations particulières:
- si le diagnostic est peu clair: le typage HLA doit être réalisé avant le « challenge au gluten »: il permet d'exclure définitivement la maladie cœliaque si le HLA DQ2 et 8 est négatif.

- le « challenge au gluten » consiste à ingérer 10-15g de gluten/j pendant 1 an maximum. Après 3 mois, dosage des IgA anti-transglutaminase. Si le dosage est normal, le répéter tous les 3mois jusque la fin du challenge.
 - pour les patients qui ont un diabète de type 1 associé: le suivi doit être combiné avec un endocrinologue et le dépistage des pathologies thyroïdiennes doit être effectué.
 - pour les patients avec un déficit en IgA: le suivi doit être réalisé de la même façon que les patients sans déficit mais le dosage biologique concernera les IgG.
 - la maladie cœliaque probable qui peut concerner les enfants des patients présentant des IgA positifs mais pas d'atteinte muqueuse ne doit être traité que si symptômes évocateurs de maladie cœliaque. Si absence de symptômes cliniques, pas de traitement en premier lieu mais envisager une surveillance régulière tous les 1-2 ans. Surveillance staturo-pondérale et osseuse à réaliser. Les biopsies duodénales ne doivent être réalisées que si apparition de symptômes et/ou élévation des IgA spécifiques de la maladie cœliaque.
- 9) La communication avec l'enfant et les parents est primordiale notamment sur le régime sans gluten et suivi à vie et sur les risques si non observance thérapeutique. Le praticien doit être un soutien pour la famille.
- 10) La transition vers l'adulte doit être préparée et organisée avec un courrier, le « passeport cœliaque » reprenant l'histoire clinique du patient.

#2

Testing for fecal gluten immunogenic peptides : is it useful to evaluate compliance with gluten-free diet in celiac children ?

Marianna Casertano

La maladie cœliaque est la maladie intestinale la plus rencontrée dans les pays occidentaux et liée à l'ingestion de gluten provoquant un éventail de symptômes et des lésions de la muqueuse intestinale.

L'observance au régime peut être évaluée avec différents outils :

- Questionnaires structurés mais les patients peuvent sous-évaluer leur compliance
- Symptômes mais il y a certaines formes de maladie cœliaque pauci ou asymptomatiques
- Les biopsies duodénales mais caractère invasif et coûteux
- Dosage des IgA anti-transglutaminase mais pas suffisamment sensitif pour détecter des transgressions occasionnelles du régime

Le dosage fécal du GIPs (Gluten Immunogenic Peptides) a été récemment proposé comme un marqueur non invasif et efficace pour évaluer la compliance au régime.

Le GIPs sont des petits fragments de gluten qui résistent à la digestion et qui sont excrétés dans les selles et urines.

Dans les études précédentes, le GIPs a été mesuré chez les patients sains et porteurs de maladie cœliaque : après régime d'éviction, absence totale de détection fécale de GIPs. L'excrétion du GIPs fécal est proportionnel à la quantité ingérée de gluten qui peut être détecté dans les selles / urines 2-7 jours après ingestion. Il est donc un bon marqueur d'ingestion de gluten et de transgression au régime.

Étude observationnelle croisée menée dont le but était de confirmer l'utilisation du GIPs fécal comme marqueur non invasif de la compliance thérapeutique comparé au dosage des IgA et au questionnaire Biagi de compliance au régime.

Sur une cohorte finale de 71 patients, le GIPs était détecté chez tous les patients avec nouveau diagnostic de maladie coeliaque.

Les résultats de l'étude suggèrent :

- ⇒ Une corrélation significative entre le GIPs et le dosage des IgA anti-transglutaminase
- ⇒ Aucune association entre le taux de GIPs et la durée d'évolution de la maladie ou l'âge du patient
- ⇒ Aucune corrélation entre le GIPs et IgA et les marqueurs biologiques nutritionnels
- ⇒ Aucune corrélation entre le taux de GIPs et le score de Biagi

Cette étude confirme donc que le GIPs est strictement corrélé à l'ingestion de gluten et que le dosage est plus sensible que l'utilisation de questionnaire de compliance.

Le GIPs fécal est donc un bon marqueur non invasif de compliance thérapeutique et doit être réalisé avant d'envisager une endoscopie.

#3

The effect of exclusive enteral nutrition on inflammation related proteins in paediatric with Crohn's Disease

Bernadette White

La nutrition entérale exclusive (NEE) est le traitement d'induction de première ligne pour les enfant avec maladie de Crohn (MC) luminale active. Le traitement par NEE modifie la composition du microbiote intestinal et les changements sont corrélés à 78% avec la calprotectine fécale. La physiologie de ces modifications n'est pas encore élucidée mais permettrait de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie de Crohn.



LABORATOIRE
Gallia

Différentes études précédemment publiées montrent le lien entre la NEE et les modifications du système immunitaire et des concentrations des cytokines (plasmatiques et muqueuses).

Les questions qui se posent actuellement sont :

- Quelles sont les modifications du protéome lié à l'inflammation chez les patients avec une maladie de Crohn (MC) ou une rectocolite ulcéreuse (RCH) par rapport à un groupe contrôle sain ?
- Comment le protéome lié à l'inflammation se modifie-t-il après 8 semaines de NEE ?
- Les changements du profil des protéines inflammatoires diffèrent-ils chez les patients ayant répondu ou non à la NEE ?

Dans l'étude menée par B.White et son équipe, 84 patients pédiatriques (54 avec MC, 11 avec RCH et 10 témoins) ont été inclus et les taux de calprotectine fécale et de 92 protéines inflammatoires plasmatiques (O'link inflammation panel) ont été évalués à S0, S4 et S8. Les patients avec MC débutaient un cycle de 8 semaines de NEE. Étaient considérés comme répondeur à la NEE, les patients qui avaient une diminution de la calprotectine > 50%. Seulement 18 patients sont allés au bout des 8 semaines de NEE. 72% d'entre eux étaient en rémission à S8.

Le profil de 19 protéines inflammatoires sur les 92 initiales a changé significativement lors des 8 semaines de NEE. CCL23 et CXCL10 sont deux protéines dont l'expression a été modifiée exclusivement chez les patients avec une MC et non pas avec RCH comparé aux témoins.

Le profil des protéines inflammatoires est aussi différent chez les patients ayant répondu ou non à la NEE :

- CCL23 et TNFSF14, spécifiques de la MC, diminuaient uniquement dans le groupe de patient classifié comme répondeur à la NEE.
- OSM, MMP-1 diminuaient à l'identique des précédentes.
- le taux de FGF-19 et FGF-21 présentait la même tendance de variation chez tous les patients avec NEE

En conclusion :

=> les patients avec RCH et MC possèdent des profils inflammatoires différents comparés aux cas témoins : modification des protéines impliquées dans l'apoptose et la prolifération cellulaire (majoration de OSM, IL-6 et IL-8 et diminution de DNER, SCF et TWEAK).

=> il existe des signatures protéiques inflammatoires spécifiques associées respectivement avec la MC ou la RCH (majoration IFN γ et protéines associées dans la MC, majoration des protéines régulatrices OPG, FGF-23 dans la RCH)

=> 8 semaines de NEE modulent l'expression de 19 protéines inflammatoires dans la MC (CCL23 et CXCL10)

-Les modifications d'expression protéiques ont été montrée chez les patients répondeurs ou non à la NEE : le taux de TSLP, LIF-R et IL-8 à S0 étaient différents dans les 2 groupes.



#4

Predictors of response to biologics in children with ulcerative colitis: a population based-study from the epi-IIRN

Dan Turner

Les études précédentes ont démontré que la non-réponse aux anti-TNF est évaluée à 15-25% et la perte de réponse à 1 an était en moyenne de 25-50% (10-20%/an). Actuellement, il n'y a aucune donnée sur l'évolution à long terme de la réponse de la rectocolite hémorragique (RCH) aux biothérapies en pédiatrie.

Étude menée pour évaluer le taux de réponse aux biothérapies dans une population pédiatrique atteinte de RCH qui a bénéficié d'un traitement entre 2005 et 2020 et pour évaluer les facteurs prédictifs d'échec de réponse aux biothérapies.

Patients inclus grâce à l'Epi-IIRN qui est le registre national israélien de la population, dont les données sont transmises par les 4 organisations des soins de santé et qui couvre quasi 100% de la population.

- La réponse aux biothérapies a été définie comme la poursuite d'administration de la biothérapie sans changement thérapeutique (médical ou chirurgical) et au maximum une cure de corticothérapie.
- La non réponse primaire a été définie comme l'échec de réponse dans les 4 mois (équivalent au S14 après induction d'Infliximab ou de Védolizumab) après instauration du traitement.

Un modèle marginal statistique a été utilisé pour définir l'influence du délai avant instauration de biothérapie et la probabilité d'échec de réponse en utilisant deux intervalles de temps spécifiques bien définis :

- Intervalle entre le diagnostic à l'instauration thérapeutique
- Intervalle entre le début du traitement et l'échec de réponse

Dans l'étude menée par D.Turner et son équipe 15 111 patients ont été diagnostiqués porteur d'une RCH entre 2005-2020 dont 12% pédiatriques. 34% ont été traités par biothérapie. L'utilisation des biothérapies était plus commune en pédiatrie par rapports aux adultes (33% vs. 13% ; $p < 0.001$). Les résultats ont montrés que le délai d'instauration des biothérapies se raccourcissait dans tous les groupes d'âge en fonction du temps.

En première ligne de biothérapie, les données du registre montrent que les molécules suivantes étaient utilisées :

- Infliximab (le plus fréquemment)
- Adalimumab (utilisation croissante essentiellement chez l'adulte)
- Vedolizumab (depuis 2014, utilisation plus marquée d'abord chez l'adulte puis chez l'enfant)
- Tofacitinib : rarement utilisé



LABORATOIRE
Gallia

Le taux de réponse après première ligne de biothérapie était : 71%, 51% et 43% à 1, 3 et 5 ans. Le taux de non réponse primaire était de 9%. Aucune différence du taux de réponse en fonction de l'âge de patient.

Facteurs prédictifs de non réponse :

- L'année de diagnostic (vu l'émergence des nouvelles molécules et la facilité de switch thérapeutique)
- La sévérité des marqueurs biologiques au diagnostic (CRP et hypo albuminémie)

Le Védolizumab est un bon prédicteur de réponse thérapeutique.

L'introduction retardée de la biothérapie ne prédit pas le risque ultérieur de colectomie et n'est pas associée à une évolution défavorable de la maladie.

L'approche step-up dans la prise en charge de la RCH pédiatrique est toujours valide.

#5

Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (VEO-IBD): clinical differentiation in monogenic and non-monogenic VEO-IBD

Ujjal Poddar

Les MICI sont des maladies polygéniques avec environ 250 gènes décrits actuellement. Les VEO-IBD sont définies comme diagnostic de maladie inflammatoire (MICI) avant 6 ans. Elles représentent 10-15% des patients pédiatriques avec MICI et sont des maladies mono-géniques avec une altération distincte du système immunitaire ou un défaut de la fonction de la barrière intestinale. Le diagnostic est clinique et moléculaire (exome ou whole-genome sequencing).

Les caractéristiques des VEO-IBD :

- plus sévères, prédominant au niveau du colon avec atteinte périnéale
- pas de réponse aux traitements immunosuppresseurs conventionnels
- certaines formes peuvent répondre à une greffe cellules souches hématopoïétiques

L'étude prospective (de Janvier 2010 à Juillet 2021) menée par U.Poddar et son équipe avait pour but de comparer les enfants avec une VEO-IBD mono et non mono-génique (en utilisant la biologie moléculaire et mettre en évidence des facteurs permettant de différencier ces deux formes. L'analyse a été réalisée en rétrospective.

200 patients pédiatriques avec MICI ont été inclus dont :

- 24% avec VEO-IBD (18% de forme infantile <2ans) : 69% de formes non mono-géniques



LABORATOIRE
Gallia

-42%, 48% et 10% respectivement de maladie de Crohn (MC), RCH et colite indéterminée

Les symptômes cliniques les plus rencontrés dans les VEOIBD mono-géniques sont la diarrhée (100%), le retard pondéral et colite (93,3%), manifestations extra-intestinales (73,3%).

Par rapport aux formes non mono-génique de VEOIB, les formes mono-géniques présentent :

- un âge plus précoce de la présentation clinique et du diagnostic (incluant les formes néonatales)
- plus d'atteintes périnéales (fistules)
- plus d'antécédents de consanguinité
- un retentissement staturo-pondéral plus important
- plus de formes de colite non déterminée (statiquement significatif)
- plus d'antécédents de décès dans la fratrie (statiquement significatif)

Les deux derniers points sont les éléments les plus discriminants pour différencier les deux formes.

Dans leur population, le pourcentage de VEOIBD était plus important que dans les différentes études précédemment publiées (3-14%) concluant que leur population était probablement plus à risque de VEOIBD mono-génique.

Dans les cas de VEOIBD, la biologie moléculaire doit être réalisée rapidement car le diagnostic et une potentielle greffe de cellules souches hématopoïétiques précoces peuvent améliorer l'évolution de la maladie.

#6

Thiopurine maintenance therapy in children with ulcerative colitis: A multi-center retrospective study

Firas Rinawi

L'incidence mondiale de la rectocolite hémorragique (RCH) est en augmentation. Le phénotype pédiatrique est souvent plus extensif et nécessite plus l'utilisation de biothérapie. Le risque cumulé maximal de colectomie à long terme est de 25%. Le traitement de première ligne est le 5-ASA et possède 35% d'efficacité à 1an. La Thiopurine est souvent utilisée en seconde ligne dans les formes cortico-dépendantes.

Il existe peu de données en pédiatrie sur la sécurité, l'efficacité, et la rémission clinique induite par les Thiopurines. Certains experts recommandent une escalade thérapeutique immédiate vers les biothérapies dans les formes modérées à sévères répondants aux corticoïdes étant donné les effets secondaires des purines et leur efficacité superposable aux 5-ASA.



LABORATOIRE
Gallia

Le but de l'étude menée par F. Rinawi et son équipe était de déterminer l'évolution des patients traités par Thiopurines chez des patients pédiatriques avec RCH d'intensités différentes au moment de l'induction. Ce travail rétrospectif a été mené sur 7 centres israéliens incluant les patients âgés de 2-18 ans avec RCH qui ont été traités par Thiopurine entre 2008 et 2019. Un traitement ancien ou concomitant par 5-ASA n'était pas un facteur d'exclusion.

L'objectif principal était d'atteindre la rémission clinique sans corticothérapie 1 an après l'instauration d'un traitement par Thiopurine sans la nécessité d'avoir recours à un traitement de sauvetage. La rémission clinique sans corticoïdes était aussi évaluée à S24, S36, S48 et S60 après induction. Les effets secondaires, l'évolution des marqueurs biologiques et endoscopique ont aussi été évalués.

133 patients ont été inclus (45% naïfs de 5-ASA, 77% avec une RCH étendue, 85% avec forme modérée à sévère).

-98% des patients avaient eu une première ligne de traitement (54% de corticoïdes et 44% de 5-ASA).

-47% des patients ont bénéficié d'une induction par Thiopurines dans les 6 mois après diagnostic et 75% d'entre eux avaient un traitement concomitant par 5-ASA.

-56% de rémission clinique à S52 (66% de réponse des biomarqueurs)

-70% de cicatrisation de la muqueuse intestinale à S52

-55% d'escalade vers les anti-TNF à S60 dont 10% ont bénéficié d'une colectomie

Rémission indépendante de :

-la sévérité / extension de la RCH

-le sexe, l'âge, l'anthropométrie ou les données biologiques au moment de l'instauration des Purines

-le statut naïf de corticoïdes au moment de l'induction

-la durée d'évolution de la maladie avant instauration de Thiopurines

La probabilité de ne pas utiliser de traitement de sauvetage après instauration de Thiopurines diminue avec le temps : 83%, 62%, 45%, 37% respectivement à 1, 2, 3 et 4 ans.

En conclusion, les RCH qui répondent aux corticoïdes peuvent être traitées par :

-anti-TNF : efficaces mais non dénués d'effets secondaires négligeables

-Thiopurines : évoqué dans les recommandations ECCO-ESPGHAN de 2018

-5-ASA : doivent être envisagés avant de débiter les Thiopurines

Les Thiopurines sont donc efficaces en pédiatrie dans le traitement des RCH et doivent être considérés avant l'instauration d'une biothérapie.



LABORATOIRE
Gallia

#7

Psychiatric disorders in paediatric onset immune mediated inflammatory diseases – a nation-wide register study in Denmark

Sabine Jansson

Les patients avec une pathologie inflammatoire chronique présentent souvent des symptômes d'anxiété et de dépression, y compris en pédiatrie. Il existe actuellement peu de données sur le spectre de pathologies psychiatriques rencontrées chez les enfants. Il est important de prendre en considération cet aspect car les études menées chez l'adulte concluent que les patients avec une pathologie inflammatoire chronique associée à des troubles psychiatriques ont une morbidité et mortalité augmentées. Les patients adultes diagnostiqués à l'âge pédiatrique possèdent un risque de suicide quatre fois plus élevé par rapport à la population générale. Environ 1/3 des patients pédiatriques atteints d'une MICI présenteront un trouble psychiatrique avant l'âge de 25ans.

L'étude rétrospective, cas/témoin (1/10) menée par S. Jansson et son équipe a été conduite de 1996 à 2018 en utilisant les différents registres nationaux danois (psychiatrique, de prescription...).

Les patients inclus devaient :

- avoir moins de 18 ans au diagnostic de la maladie inflammatoire
- présenter au moins 2 codes diagnostic de maladie inflammatoire chronique (intestinale, hépatique ou rhumatologique)

Les patients qui présentaient une pathologie psychiatrique avant le diagnostic de maladie inflammatoire chronique étaient exclus.

Le but de l'étude était d'évaluer la prévalence des troubles psychiatriques et des tentatives de suicides ainsi que l'utilisation de psychotropes.

11 208 patients inclus (56,6% de femmes ; âge médian de 12,5 ans au diagnostic de maladie inflammatoire chronique) pour 98 387 témoins.

Les conclusions montrent que par rapport à la population générale, il y a :

- une augmentation de 1,6x du risque de développer une pathologie psychiatrique, quel qu'elle soit
- une augmentation des troubles neuro-développementaux (TDAH, troubles du spectre autistique)
- une augmentation des troubles psychotiques (schizophrénie)
- une augmentation des troubles émotionnels (anxiété et dépression) : prédominant dans les 2 groupes
- une augmentation de l'utilisation de substances psychotropes



LABORATOIRE
Gallia

En revanche, il n'y a pas de majoration significative du risque de tentative de suicide.

Les patients avec MICI débutant à l'âge pédiatrique ont 1,6x plus de risque de développer un trouble psychiatrique (plus important dans la maladie de Crohn).

Les facteurs de risque de développer un trouble psychiatrique sont :

- le sexe féminin
- de bas revenus
- la corticothérapie systémique et les traitements immunomodulateurs
- les chirurgies intestinales

#8

The effect on compliance during exclusive enteral nutrition on faecal calprotectine in children with Crohn's disease

Shona McKirdy

La nutrition entérale exclusive (NEE) est le traitement de première ligne de la maladie de Crohn (MC) en pédiatrie et peut aboutir jusqu'à 80% de rémission. Néanmoins le goût et la nature restrictive de la NEE sont des facteurs limitant son utilisation et expliquent les difficultés de compliance du patient. L'inobservance thérapeutique explique pourquoi les cliniciens nord-américains utilisent peu cette option thérapeutique dans la MC.

La NEE est souvent évaluée de façon subjective (évaluation et questionnaires diététiques) et donc biaisée et peut conduire à des conclusions erronées quant à l'efficacité du traitement, mais pour autant il n'existe pas d'outil d'évaluation objectif.

Pour rappel tous les produits de NEE utilisés dans la MC ne possèdent pas de gluten et donc la présence de Gluten Immunogenic Peptides (GIPs) dans les selles pourrait indiquer la compliance des patients ou non au régime et expliquer le manque de diminution de la calprotectine fécale (CF) comme réponse au traitement.

L'étude menée par S. McKirdy et son équipe avait donc pour objectif d'évaluer la cinétique du GIPs fécal (seuil de détection considéré comme positif > 1.25µg/g de selles) et de la CF des patients pédiatriques avec MC après induction d'une NEE pour une période de 8 semaines. Les analyses de selles ont été réalisées à J0, J33 et J54 après début de la NEE.

45 patients inclus (60% de données pour les 3 temps). Les taux de GIPs fécal étaient de 93%, 13% et 23% respectivement à J0, J33 et J54.

Les patients avec :

- GIPs positif à J33 ou J54 => pas de modification de la CF par rapport à J0.
- GIPs négatif à J33 et J54 => diminution significative de la CF par rapport à J0.
- GIPs négatif à J33 mais positif à J54 => pas de diminution supplémentaire de la CF.



LABORATOIRE
Gallia

-GIPs négatif => diminution significative de la CF entre J33 et J54.

Concernant la CF :

-Pas de différence significative en fonction du taux de GIPs à J0 et J33.

-Taux significativement plus bas à J54 pour les patients avec GIPs négatif.

En conclusion,

=> Les patients GIPs négatif ont une diminution plus importante de la CF lors de la NEE, en revanche ceux qui positivent leur GIPs ne présentent pas de modification du taux de CF.

=> Les patients qui sont négatifs à J54 ont un taux de CF significativement plus bas.

=> La non complianc e à la NEE peut conduire à peu ou pas de modification des taux de CF et à une perte de réponse au traitement.

=> Le GIPs peut être un biomarqueur non invasif pour évaluer l'observance thérapeutique et peut être associé aux évaluations diététiques.

#9

Effect of high dose zinc supplementation on improving feeding tolerance in very low-birth weight infants – a randomized controlled study

Susan Sahin

Le zinc est un composant structurel de différentes protéines, nucléotides et hormones et possède de nombreux rôles importants. Les enfants prématurés ont des besoins en zinc élevé lié à leur insuffisance intestinale physiologique, l'utilisation fréquente d'antibiothérapie, et environ 60% du zinc est absorbé par l'enfant pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse. Tous ces facteurs expliquent la balance négative en zinc des prématurés.

L'absorption intestinale de zinc du prématuré n'est pas corrélée aux taux de zinc pendant l'enfance mais plutôt à la quantité ingérée.

Le zinc intervient dans la modulation de:

-la perméabilité intestinale

-la trophicité de la muqueuse intestinale

-la réponse immunitaire face aux pathogènes

-l'expression de cytokines inflammatoires et leurs récepteurs dans l'intestin

Différentes études pointent la carence en zinc comme un élément de pathogénèse de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (NEC) et/ou de l'intolérance digestive des prématurés mais encore peu de données sur le sujet. La carence en zinc expose aussi à un risque majoré de la fréquence et la sévérité des infections mais l'efficacité du zinc dans la prévention des infections chez le prématuré n'a pas encore été démontrée.



LABORATOIRE
Gallia

L'étude prospective, mono centrique (maternité niveau 3), randomisée menée par S. Sahin et son équipe pendant 1an avait pour objectif d'évaluer le lien entre une supplémentation en zinc chez le prématuré <32SA de très faible poids de naissance (Very Low Birth Weight, PN<1500g) sur la mortalité et les morbidités néonatales (intolérance alimentaire, NEC, sepsis...).

Étaient exclus les patients instables hémodynamiquement, avec anoxo-ischémie, anomalies congénitales majeurs, antécédents de NEC ou sepsis sévères.

L'alimentation était débutée selon les guidelines turques et le HMF introduit dès que l'alimentation entérale atteignait 100ml/kg/j.

La supplémentation en zinc était débutée à J7 de naissance.

La cohorte de patients (n=228) était divisée en 2 groupes après randomisation :

- groupe contrôle (n=115): mélange standard de vitamines (A, D3, C) avec 3mg de zinc/j
- groupe zinc (n=113): 12mg/j (9mg/j de sulfate de zinc + mélange standard de vitamines)

Les résultats dans le groupe zinc concluent à une diminution:

- de l'intolérance alimentaire et des NEC.
- des sepsis tardifs (surtout ceux à Gram négatif)
- de la mortalité et morbidité des prématurés

En conclusion :

=> les prématurés sont une population pédiatrique fragile avec un développement fœtal dans un environnement extra-utérin.

=> ils sont très à risque et très sensible à une carence en zinc.

=> une supplémentation en zinc a précédemment été recommandée par différentes guidelines mais la posologie et la durée de traitement n'ont pas été standardisées.

=> la supplémentation en zinc doit être débutée en prévention d'un éventuel sepsis.

=> une supplémentation à haute dose en zinc est sécuritaire pour le prématuré.

#10

Persistent elevated transaminases among children with overweight or obesity triple the risk for future type 2 diabetes already in childhood

Resthie R.Putri

L'obésité pédiatrique augmente le risque de perturbation du métabolisme glucidique et ce risque est majoré chez les enfants qui possèdent une élévation des transaminases.

Malgré ces conclusions, le dosage seul des ALAT n'est pas suffisant et le lien entre l'augmentation des ALAT et le diabète de type 2 (DT2) n'a pas été établi chez l'enfant obèse.



LABORATOIRE
Gallia

L'étude prospective suédoise menée par R.Putri et son équipe avait pour but d'évaluer une éventuelle corrélation entre une augmentation persistante des ALAT (>6mois) et le risque futur de DT2 chez les enfants en surpoids et obèses.

Les patients ont été identifiés en utilisant le registre suédois BORIS qui possède les données des enfants pris en charge pour une obésité. Ces données ont ensuite été liées avec les registres nationaux de prescription médicamenteuse et ont permis de mettre en évidence les patients obèses traités pour un hyperinsulinisme ou un DT2.

Cohorte finale de 4 877 patients (55% males, âge médian de 12.6 ans, 14% de surpoids et 86% d'obèses, follow-up médian de 4.8 ans) divisés en 3 groupes :

- élévation persistante des ALAT (> 2N) : 5.2%
- taux d'ALAT restant normaux : 37.1%
- légère élévation ou fluctuation des ALAT : 57.7%

Le but était d'évaluer le taux de DT2 et l'utilisation d'antidiabétique dans chaque groupe.

Les résultats concluent que :

- 4% des patients ont développé un DT2
- le risque de développer un DT2 est 5x plus élevé dans le groupe présentant une élévation persistante des ALAT par rapport à ceux qui ont un bilan hépatique normal et 2.4x plus élevé par rapport au groupe avec des ALAT fluctuantes
- le risque de DT2 existe aussi chez les patients obèses mêmes si les ALAT persistent à être normaux

En conclusion :

- => les enfants obèses avec une augmentation persistante des ALAT sont plus à risque de DT2 indépendamment de l'âge, du sexe, de la sévérité de l'obésité
- => un monitoring répété des transaminases est important dans la prise en charge de l'obésité pédiatrique et de ses complications

#11

Effect of antibiotic treatment duration on the preterm microbiota during the first 2 months of life

Maria Carmen Collado

A la naissance la colonisation du microbiote et la maturation immunitaire débutent et tout événement indésirable durant cette période peut avoir un impact sur la santé future du bébé. Il y a plusieurs facteurs qui influencent le microbiote pendant la période néonatale :

- le microbiote maternel : 1^{ère} source pour la colonisation néonatale
- le mode d'accouchement
- l'utilisation d'antibiotiques



LABORATOIRE
Gallia

- le régime
- les pathologies maternelles (infection, antibiothérapie...)
- l'hospitalisation
- la prématurité (origine multifactorielle pas complètement élucidée)

Les études sur le rôle du microbiote chez les prématurés et les conséquences de la prématurité sur le microbiome postnatal sont émergentes.

Le microbiote du prématuré est différent d'un bébé à terme :

- colonisation retardée par les Bacteroidetes
- augmentation des Proteobacteria (pro inflammatoire)
- présence d'Enterobactéries
- abondance de Staphylocoque, Corynebacterium et Propionibacterium

Il existe aussi une majoration du risque de translocation bactérienne et inflammation, de stress oxydatif, de NEC ou de sepsis tardifs chez le prématuré.

Les infections périnatales et néonatales sont une préoccupation car ils aboutissent à une prescription d'antibiotiques dont la durée est souvent arbitraire. L'utilisation excessive d'antibiotiques est associée à l'augmentation de la morbidité/mortalité néonatale et des troubles neuro-développementaux. Ils augmentent aussi le risque d'allergie, d'obésité et de MICI. Il est donc essentiel de diminuer l'utilisation d'antibiotiques et de préserver le microbiome néonatal de l'enfant.

L'étude prospective, observationnelle menée par MC. Collado et son équipe avait pour but d'explorer le microbiome intestinal du prématuré (MIP) de moins de 34SA et évaluer l'effet de l'utilisation postnatale des antibiotiques sur celui-ci.

Les patients inclus (n=49) ont été suivis pendant 6 semaines. Une analyse de selles était réalisée à J0, J15, J30 et J60 utilisant un :

- séquençage ADN et de la protéine 16S pour établir le profil du microbiome
- modèle de culture cellulaire pour essayer de comprendre le rôle potentiel du microbiome dans l'activation de la voie NF-κB.

Les résultats montrent que l'utilisation d'antibiotiques modifie:

- la composition du microbiote (diminution des Bacteroidetes, augmentation des entérobactéries...)
- la diversité et la richesse du microbiote (diminution)

Ces éléments étaient influencés en fonction de la durée de l'antibiothérapie (< ou > 72h).

L'étude démontre aussi:

- les bactéries prédominantes pendant l'enfance sont les Proteobacteria et les Actinobacteria



LABORATOIRE
Gallia

- l'augmentation des Proteobacteria et Enterobacteria durant les 2 premiers mois de vie quand antibiothérapie >72h
- la majoration des entérobactéries (Klebsiella) => augmente l'activation des Toll-like receptor (TLR4) et le risque de NEC
- le sexe et le mode de délivrance influencent aussi la composition du microbiote du prématuré.

En conclusion :

- => les antibiotiques modifient le microbiote chez le nouveau-né mais l'impact de la durée du traitement n'est pas bien défini.
- => les prématurés ayant reçu des antibiotiques >72h possèdent un microbiote moins riche et diversifié comparé à ceux qui les ont reçus <72h.
- => l'augmentation des Proteobacteria et la diminution des Actinobacteria comme rencontrés lors d'une antibiothérapie >72h, induisent un statut pro-inflammatoire et augmentent le risque de dysplasie bronchopulmonaire et de rétinopathie du prématuré.
- => diminuer la durée de l'antibiothérapie empirique autant que possible doit être une priorité.

#12

Outcome of induction therapy with vedolizumab in children: results from the prospective, multi-center VEDOKIDS study

Oren Ledder

Il n'y actuellement aucune donnée prospective sur l'utilisation du vedolizumab en pédiatrie sauf l'étude HUBBLE en phase 2 (n=88). Cette étude a pour but de comparer la posologie d'administration du vedolizumab dans les MICI pédiatriques. Pour autant, cette étude comporte peu de données sur les patients <30kg.

L'étude prospective et multicentrique (17 centres en Europe, USA et Moyen-orient) menée et présentée a donc pour but d'explorer l'efficacité, la sécurité et la posologie du vedolizumab après induction dans une large cohorte de patients pédiatriques atteint de MICI.

Les enfants inclus (n=142, 77 RCH, 16% <30kg, 31%<40kg) ont été suivi pendant 1 an après induction du vedolizumab. Dans la cohorte, 42% et 40% des patients avec atteinte modérée à sévère respectivement pour la maladie de Crohn et la RCH.

Le suivi a été réalisé en évaluant les paramètres biologiques (VS, CRP) et la calprotétine fécale (CF) ainsi que les score d'activité de la maladie (wPCDAI et PUCAI) à S0, S14, S30 et S52.

Les résultats suggèrent qu'il y a une amélioration clinique rapide de la maladie mais beaucoup plus rapide dans la RCH et ce dès S6. La réponse clinique au vedolizumab dans la RCH semble être plus rapide et plus importante.



LABORATOIRE
Gallia

La rémission clinique à S6 est plus importante dans la RCH que dans la maladie de Crohn (MC) mais n'est pas significative statistiquement. On retrouve les mêmes résultats à S14 qui sont en parallèle avec l'amélioration paraclinique de la maladie.

En stratifiant les patients avec une exposition ancienne à une biothérapie (une ou plusieurs) comparé aux patients naïfs de biothérapie, on note un gradient décroissant de réponse au védolizumab en fonction du nombre de biothérapies utilisées précédemment avec une efficacité qui reste supérieure dans la RCH par rapport à la MC. Les analyses statistiques multivariées montrent qu'il y a une association significative entre l'utilisation ultérieure de biothérapie et la rémission clinique à S14.

Essayer de prédire la rémission est un challenge :

*Dans la MC :

-le MINI index (Mucosal Inflammation Noninvasive index) est l'outil le plus prédictif à S0 de la rémission clinique de la MC à S14.

-le wPCDAI est l'outil le plus prédictif à S6 de la rémission clinique de la MC à S14.

*Dans la RCH :

-le PUCAI est l'outil le plus prédictif à S0 et S6 de la rémission clinique de la RCH à S14.

La posologie résiduelle optimale du védolizumab corrélée avec le meilleur taux de rémission clinique à S14 pour les <30kg était de :

- > 25µg/ml à S6
- > 7µg /ml à S14

=> Pour arriver à ces taux résiduels, la posologie d'administration du védolizumab doit être de 9-10mg/kg ou 200mg/m².

114 évènements indésirables ont été rapportés donc 32 potentiellement liés au védolizumab (16% modéré). Aucun cas de malignité n'a été décrit. 2 patients ont dû interrompre leur traitement.

En conclusion, le védolizumab:

=> est efficace en pédiatrie avec rémission clinique entre 33-46% et 18-34% respectivement à S6 et S14.

=> est plus efficace dans la RCH.

=> a une réponse qui peut être prédite par le MINI index à S6 et le wPCDAI à S14 dans la MC et le PUCAI dans la RCH.

=> doit avoir un taux résiduel >25µg/ml à S6 et >7µg /ml à S14 afin d'espérer obtenir une rémission clinique à S14.

=> doit être administré à des doses adultes chez les >30kg (300mg) mais à 9-10mg/kg chez les <30kg.



LABORATOIRE
Gallia

#13

Imaging in paediatric gastrointestinal motility disorders

Osvaldo Borrelli

Les troubles de la motricité digestive sont nombreux et peuvent toucher tous les segments du tube digestif :

- œsophage : Achalasie
- Estomac : gastroparésie
- Grêle : POIC (Pseudo-Obstruction Intestinal Chronique)
- Colon : Hirschsprung, constipation fonctionnelle
- Anus : incontinence sphinctérienne

ACHALASIE

Le TOGD est l'examen de choix.

Le patient doit avaler du sulfate de baryum pendant 15-20 secondes (100-250ml) et des clichés radiographiques vont être réalisés à 1, 2 et 5 minutes.

Il permet d'évaluer la hauteur (portion entre les 2 sphincters) le diamètre et le volume de l'œsophage. Le TOGD est corrélé à la manométrie à haute résolution et peut être utilisé pour le diagnostic et le suivi des pathologies motrices de l'œsophage.

GASTROPARESIE

La scintigraphie de vidange gastrique (SVG) est l'examen de choix : gold standard.

Elle peut être réalisée avec l'ingestion de liquide (jusque 3 ans) ou de solide (repas standardisé).

Il y a une variété de repas radio marqués et elle reste une technique qui n'est pas encore standardisée et peu pratiquée en pédiatrie. Les normes pédiatriques sont donc difficile à établir.

Une étude menée à Boston et publiée en 2020 dans l'American Journal of Gastroenterology montre que la SVG d'une durée de 4h avec repas standardisés est le gold standard. Les normes adultes peuvent être utilisées en pédiatrie et l'ingestion d'au moins 50% d'un repas standardisé est suffisante pour avoir des résultats concluants de la scintigraphie. Si un repas standardisé n'est pas disponible, un repas riche en fromage est une excellente alternative.

=> Chez l'enfant <5 ans, une SVG aux liquides basée sur une préparation de lait infantile est normale si la rétention gastrique à H3 est <20% par rapport au volume initial.

=> Chez l'adulte, une SVG aux solides avec repas standardisé est normale si la rétention gastrique à H4 est <10% par rapport au volume initial.



LABORATOIRE
Gallia

POIC

Trouble chronique de la motricité intestinale sans lésions intestinales avec défaut de propulsion de son contenu qui mime une obstruction mécanique. Le diagnostic se pose sur la persistance des symptômes 2 mois après la naissance ou au moins > 6 mois par la suite.

Quels examens réalisés ?

=> ASP

-82-100% des patients possèdent une dilatation intestinale

-89% des patients < 2mois ne présentent pas de dilatation

-présence de niveaux hydro-aériques chez tous les patients si diagnostic réalisé après la période néonatale VS 57% si diagnostic pendant la période néonatale.

Les groupes d'expert recommandent la réalisation d'un ASP chez tous les patients avec suspicion de POIC pour visualiser une dilatation éventuelle des anses digestives. Les niveaux hydro-aérique peuvent ne pas être visualisés chez les jeunes patients. Il doit être réalisé debout. L'ASP ne permet pas de différencier une obstruction mécanique ou fonctionnelle.

=> Transit du grêle

-Il doit être réalisé chez tous les patients pour évaluer la sévérité de la dilatation intestinale et pour exclure des causes organiques d'obstruction / mal rotation du grêle. Il ne doit en aucun cas être utilisé pour évaluer le transit.

=> Entéro-IRM

C'est un bon outil qui peut être utilisé pour évaluer la motilité et les potentielles obstructions intestinales. L'évaluation globale et du diamètre intestinal est opérateur-dépendant contrairement à l'évaluation anatomique. Les limites de cet examen sont sa disponibilité et la compétence de l'opérateur pour sa lecture. Certains logiciels de lecture d'IRM peuvent détailler plus spécifiquement la motilité intestinale, mais il n'est pas disponible dans tous les centres.

=> Scintigraphie du grêle

Peut être utilisée en première ligne chez les patients chez qui un trouble de la motilité intestinale est suspecté.

HIRSCHSPRUNG

-L'ASP et le lavement baryté sont des examens de choix dans cette indication et doivent être combinés. Le lavement baryté peut nous donner des informations que l'ASP seul ne peut pas nous apporter. Les études de contrastes sont d'une utilité majeure dans cette indication.

Les examens qui permettent d'évaluer le transit du colon sont :

-La scintigraphie colique (1 ou plusieurs radio-isotopes peuvent être utilisés) : durée de la radioactivité : 24-48h

-l'étude radio-opaque du colon

Les examens qui permettent d'évaluer la motilité colique et anorectale sont :

-la manométrie colique



LABORATOIRE
Gallia

-la manométrie ano-rectale

Il y a une nouvelle méthode utilisant une mini-capsule afin de mesurer le temps de transit à l'IRM dans les constipations pédiatriques.

En résumé,

=> L'imagerie a un rôle essentiel dans la prise en charge des troubles de motilité intestinale et chaque segment du tube digestif possède un examen spécifique.

=> Les différents examens peuvent aller d'une simple évaluation de l'anatomie du tube digestif à l'étude du flux intra-luminal.

=> Les récentes avancées en médecine nucléaire ont permis de révolutionner l'évaluation du tube digestif.

=> Une discussion avec le radiologue doit être entamer pour réaliser l'examen le plus adapté chaque situation.

=>En fonction de la pathologie :

-Achalasie : TOGD

-Gastroparésie : Scintigraphie de vidange gastrique

-Pathologies du Grêle : ASP, Scanner abdominal, IRM / Entéro-IRM, Scintigraphie du grêle

-Hirschsprung et autre pathologie de défécation : Lavement baryté, Scintigraphie du colon, IRM

#14

Role of antro-duodenal manometry in management children with unexplained gastrointestinal symptoms

Matilde Pescarin

La manométrie antro-duodénale (MAD) est un examen essentiel qui peut être utilisé pour évaluer qualitativement et quantitativement la motricité de l'intestin proximal en enregistrant les changements de pression intra-luminale dans l'antrum gastrique et dans le duodénum.

Les indications principales de la manométrie antro-duodénale sont :

-le diagnostic et la classification des pseudo-obstructions

-l'évaluation des nausées / vomissements sévères

-l'intolérance alimentaire entérale

-la distinction entre mérycisme et vomissements

-l'évaluation de la réponse médicamenteuse de l'estomac et du petit intestin

Le but de l'étude rétrospective, monocentrique (GOSH, London) menée entre 2011 et 2021 était d'évaluer les indications de la MAD en pédiatrie et son rôle dans la prise en charge des patients avec des symptômes gastro-intestinaux hauts non expliqués.



LABORATOIRE
Gallia

La cohorte finale incluait 200 patients ayant bénéficié d'une MAD (53% male, 47% < 10 ans). La sonde de MAD était placée en radiologie interventionnelle avec un cathéter d'une longueur moyenne de 32 cm et l'enregistrement de l'examen était en moyenne de 20 heures. Le protocole de la MAD était divisé en 3 temps : 1) l'enregistrement à jeun (minimum 6h), 2) test de provocation et 3) repas test. Dans 86,5%, l'entièreté de l'examen était toléré.

Les résultats concluent que :

- les indications principales de la MAD étaient l'intolérance alimentaire (51%), nausées et vomissements (27%), épisodes chroniques de sub-occlusion (15%), préopératoire (8%).
- 70% des MAD étaient anormales : troubles neuropathiques (59%), troubles aspécifiques de la motilité (16%), troubles mixtes neuro-myopathiques (13%), mérycisme (7%).
- 29,5% de patients ont été diagnostiqué porteur de POIC via la seule réalisation d'une MAD, elle est donc un examen qui doit être réalisé en cas de suspicions de POIC .
- la MAD a représenté dans 37,5% des cas une aide à la prise de décision du clinicien (14,5% de chirurgie et 20% de changement de nutrition).
- près de 15% des patients avaient une indication chirurgicale après réalisation de la MAD (iléostomie de décharge pour améliorer la tolérance alimentaire le plus souvent).
- une modification nutritionnelle dans 20% des cas après MAD (sevrage de NP dans 43% et changement de produit de NE dans 42%, 17% de NP débutée).

En conclusion,

- => L'indication la plus fréquente de la MAD est l'intolérance alimentaire suivi des nausées / vomissements inexpliqués.
- => La MAD aide le clinicien dans le diagnostic de la pathologie sous-jacente.
- => Dans certains cas, la chirurgie peut être guidée par la MAD.
- => La MAD peut aider le clinicien dans la prise en charge nutritionnelle du patient.
- => La MAD a un rôle primordial dans le diagnostic de POIC.

#15

The dark face of paediatric Gastroenterology: Imaging of the pancreas

Michael Wilschanski

INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis : In search for a cure) a été créé pour collecter les données longitudinales des enfants atteints de pancréatite aiguë récidivante (PAR) ou de pancréatite chronique (PC) et ainsi créer un réseau pédiatrique pluri centrique pour réaliser des études cliniques prospectives sur les pathologies pancréatiques. Il y a d'autres réseaux existants notamment en Europe ou Hongrie.



LABORATOIRE
Gallia

La définition clinique d'une pancréatite aiguë (PA) doit comporter 2 des 3 critères suivants :

- 1) Douleur abdominale compatible avec une PA (épigastralgie le plus souvent)
- 2) Amylase sérique et/ou Lipase $\geq 3N$
- 3) Imagerie compatible avec une PA (Échographie, Scanner...)

La définition clinique d'une pancréatite aiguë récidivante (PAR) :

- 1) Antécédents de 2 épisodes de PA
- 2) Disparition complète de la douleur
- 3) Ou normalisation des enzymes pancréatiques

La définition clinique d'une pancréatite chronique (PC) doit comporter 1 des 3 critères suivants :

- 1) Douleur abdominale chronique d'origine pancréatique et une imagerie montrant des lésions chroniques de pancréatite
- 2) Insuffisance pancréatique + Imagerie
- 3) Diabète de type 3 + Imagerie

L'imagerie est essentiel dans le diagnostic de PA.

Les changements qui vont être rencontrés à l'imagerie sont :

-Atteinte ductale : contour irrégulier du canal pancréatique principal ou de ses canalicules, calculs / lithiases , sténose ou dilatation.

-Atteinte parenchymateuse (focale ou généralisée): contour irrégulier du pancréas, cavités, calcifications, hétérogénéité...

Les différentes techniques diagnostiques dans le diagnostic de PA :

-Échographie : sensibilité de 50%

-Scanner abdominal : plus sensible que l'échographie mais irradiant

-Cholangiopancréatographie par IRM (CP-IRM): examen de référence dans le diagnostic de PAR et de PC, peu utilisée en pédiatrie. L'utilisation de sécrétine (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) améliore la visualisation des voies bilio-pancréatiques.

La classification modifiée d'Atlanta permet de définir le type de pancréatite en fonction des signes iconographiques.

L'imagerie est aussi importante car elle permet d'évaluer l'anatomie du pancréas et notamment les anomalies telles que le « pancréas divisum » qui peut être une cause de pancréatite. Dans un rapport de l'INSPPIRE, sur 359 patients avec PAR, 14,5% d'entre eux avait un « pancréas divisum » (comparé à 7% dans la population générale). Le « pancréas divisum » est donc une cause pédiatrique de PA. Certains experts estiment qu'il faudrait réaliser un séquençage génétique chez les patients porteurs de ce type d'anomalie.



L'imagerie pancréatique du future en pédiatrie: MRE en 3D (élastographie par IRM), en cours d'étude.

#16

Can we predict Anti-TNF treatment failure in our patients?

Neil Chanchlani

L'histoire des biothérapies dans le traitement des MICI chez l'adulte commence en 2022 avec la publication ACCENT I sur la place de l'Infliximab dans la maladie de Crohn luminale. Il faudra attendre 5-10 ans après pour avoir les premières études pédiatriques. Les conclusions retrouvées chez l'adulte et l'enfant sont identiques.

L'échec thérapeutique est commun comme l'étude UK PANTS « Personalised Anti-TNF Therapy in Crohn's disease » (étude prospective sur 1610 patients naïfs de biothérapie) nous le démontre : avec une posologie standard d'anti-TNF, 20 et 25% de non réponse primaire est observée respectivement chez l'enfant et l'adulte après induction à S14. S'ajoute 30-40% de perte de réponse lors de la phase d'entretien la première année. Seulement 50% des enfants sont en rémission à S54 contre 35% d'adulte.

L'échec de traitement par anti-TNF repose sur 3 raisons :

-Pharmacocinétique : perte de réponse avec concentration adaptée de médicament mais taux résiduel bas.

-Pharmacodynamique : concentration adaptée de médicament sans anticorps mais inflammation non médiée par la voie TNF.

-Immunogénicité : formation d'anticorps entraînant une clairance médicamenteuse.

L'étude PANTS avait pour but d'évaluer les facteurs prédictifs cliniques et pharmacocinétiques de l'échec de traitement par anti-TNF.

Les critères d'inclusions étaient:

-âge de 6-18 ans

-patient naïfs d'anti-TNF

-CRP > 3 mg/L et /ou calprotectine fécale (CF) > 50 µg/g

Les résultats obtenus sont:

A) Concernant l'échec thérapeutique

-Facteurs prédictifs cliniques : lien étroit entre

Activité de la maladie ⇔ Taux résiduel (TR) bas (favorisé par le tabac et l'obésité) ⇔ Immunogénicité.



LABORATOIRE
Gallia

-Facteurs prédictifs génétiques: lien entre le HLA-DQA1*05 et l'immunogénicité.

-Facteurs associés avec un échec de réponse primaire : le taux résiduel (TR) à S14 est le meilleur facteur prédictif.

Un taux résiduel optimal de biothérapie est associé à une meilleure évolution / rémission clinique :

=> Infliximab > 7 mg/L

=> Adalimumab >12 mg/L

75% des enfants n'étaient pas en rémission à S54 si le TR < 7 mg/L.

Le taux résiduel à S14 prédit donc la rémission clinique à S54.

Ces conclusions sont identiques pour l'Adalimumab, la même relation existe entre le taux d'Infliximab à S6 et la rémission à S54.

Des taux de biothérapie élevés à l'induction favorisent la rémission clinique comme les études précédemment publiées chez l'adulte l'ont démontrées.

Dans une étude publiée dans Translational Gastroenterology en 2021 par Zitan E et al. Les TR optimaux définis étaient respectivement :

-Pour l'Infliximab à S2 : > 18-29 mg/L, S6 : > 11-30 mg/L, S14 : > 7 mg/L

-Pour l'Adalimumab à S6 : > 13,9 mg/L, S14 : > 12 mg/L

Ces conclusions reflètent les dernières recommandations ECCO-ESPGHAN pour le management de la maladie de Crohn.

Basée sur les différentes études publiées, un élément important est de maintenir un TR de biothérapie suffisant pour permettre la rémission clinique prolongée et la cicatrisation muqueuse :

-Pour l'Infliximab : > 5 mg/L (>10-12 mg/L quand présence d'une atteinte périnéale)

-Pour l'Adalimumab : > 6-7,5 mg/L

⇒ L'Infliximab et l'Adalimumab ne doivent jamais être abandonnés sauf si le TR > 10 mg/L

B) Concernant les populations à risque d'échec thérapeutique

Les facteurs de risque de TR bas sont :

-L'activité de la maladie

-Le tabac (Infliximab)

-Hypoalbuminémie (Infliximab)

-BMI élevé (Adalimumab)

-L'absence d'utilisation d'immunomodulateur (Infliximab)



LABORATOIRE
Gallia

-la présence d'anticorps anti-Infliximab = le plus prédictif

Dans l'étude PANTS, il a été possible de démontrer que la formation d'anticorps anti-Infliximab était différente chez l'adulte et l'enfant avec une augmentation du risque de 10-15% chez l'adulte. La présence d'anticorps est directement liée à l'absence de rémission clinique surtout la première année de traitement.

L'instauration d'un immunomodulateur permet la réduction de la formation d'anticorps. Ces conclusions sont similaires pour l'Adalimumab.

Pour éviter l'échec thérapeutique, voici une liste de questions à se poser avant d'instaurer une biothérapie.

- 1) Est-ce que ma biothérapie de première ligne est la plus adaptée ? L'Infliximab étant le plus efficace.
- 2) Pourquoi la biothérapie échoue-t-elle ?

Afin d'étudier l'immunogénicité, l'étude IMSAT (IMunogenicity to Second Anti-TNF) a été conduite démontrant que l'immunogénicité à un 1^{er} anti-TNF était prédictive d'une immunogénicité à un 2nd anti-TNF et ce dans les deux cas de figures (Infliximab \Rightarrow Adalimumab OU Adalimumab \Rightarrow Infliximab). Il est donc recommandé d'utiliser un immunomodulateur en association avec l'anti-TNF de 2nde ligne.

Une mutation du chromosome 6 (HLA-DQA1*05) prédispose à l'immunogénicité contre l'Adalimumab surtout dans les formes homozygotes.

La présence de cette variante génétique pourrait être un élément permettant de choisir le meilleur anti-TNF et l'instauration ou non d'un immunomodulateur.

Actuellement, aucuns marqueurs du protéome ne peuvent prédire l'échec de la réponse à l'anti-TNF.

En conclusion,

=> il y a peu d'outils prédictifs de la réponse aux anti-TNF.

=> les données concernant l'instauration de biothérapie en pédiatrie sont de plus en plus nombreuses.

=> le monitoring thérapeutique est essentiel pour l'évaluation de l'échec de réponse primaire, la perte de réponse et le relais thérapeutique. La combothérapie permet d'éviter la formation d'anticorps.



LABORATOIRE
Gallia

#17

First-line infliximab is cost-effective compared to conventional treatment in paediatric Crohn's Disease – results from the TISKids study

Stephanie Vuijk

La maladie de Crohn (MC) pédiatrique est plus sévère et étendue que celle de l'adulte et nécessite un traitement par biothérapie plus précoce. L'instauration d'un traitement par Infliximab en première ligne est préconisée en pédiatrie afin d'obtenir et maintenir une rémission clinique sans escalade thérapeutique à 1 an comparé aux autres traitements pédiatriques dans la MC modérée à sévère. Pour autant, il y a peu de données sur le coût du traitement. L'Infliximab est plus cher que la Prednisolone ou la Nutrition entérale exclusive (NEE).

L'étude menée par S. Vuijk avait pour objectif d'évaluer le coût d'un traitement de 1^{ère} ligne par Infliximab après 104 semaines comparée à un autre traitement conventionnel. Étaient inclus dans l'évaluation des coûts du traitement les consultations médicales, les bilans biologiques et iconographiques, les endoscopies...

Ce travail multicentrique, randomisé a inclus des patients :

- âgés de 3-17ans
- avec nouveau diagnostic de MC
- wPCDAI > 40 à S0
- pas encore été traité

Les patients ont été randomisés en deux bras en fonction du traitement qu'ils recevaient :

- Biosimilaire de l'Infliximab (CT-P13) à 5mg/kg avec un coût de 470.82 euros par flacon de 100mg
- Prednisolone ou NEE.

Tous les patients avaient un traitement d'entretien par Azathioprine à 2-3mg/kg/j.

L'efficacité du traitement était évaluée grâce à :

- un wPCDAI <12.5 à S 104
- une calprotectine fécale (CF) < 100µg/g à S104
- le délai avant la modification du traitement par anti-TNF jusqu'à la S104 (augmentation de la posologie, rapprochement de l'intervalle entre deux administrations).

La cohorte finale composée de 89 patients (44 dans le bras de l'Infliximab) avec un wPCDAI médian de 60 à S0. La localisation iléo-colique de la MC était la plus fréquente.

Les résultats montrent que le coût de la prise en charge était identique dans les deux groupes à S104 (35 826 euros et 35 753 euros respectivement pour l'Infliximab et pour la Prednisolone / NEE).



LABORATOIRE
Gallia

La rémission clinique à S104 était plus rapidement et fréquemment acquise pour les patients traités par Infliximab et augmentait avec le temps.

L'Infliximab en première ligne n'est pas plus cher que le traitement conventionnel par Prednisolone ou NEE et est plus efficace à S104 dans la MC modérée à sévère nouvellement diagnostiquée.

#18

Combination of biologics and new drugs in paediatric IBD

Javier Martin de Carpi

Le paradigme actuel du traitement des MICI est la pyramide représentant l'approche « Step up » ou « Top down ». L'approche pyramidale doit être pensée comme une pyramide à étage et lorsque l'on change de niveaux, le traitement du niveau actuel s'ajoute à celui du niveau antérieur. C'est un management d'addition plutôt que de relais d'un traitement à un autre.

L'étude SONIC youth publiée par Colombel JF et al. en 2010 dans le New England démontre que la combinaison des thérapeutiques (combothérapie) est plus efficace que la monothérapie dans la maladie de Crohn (MC).

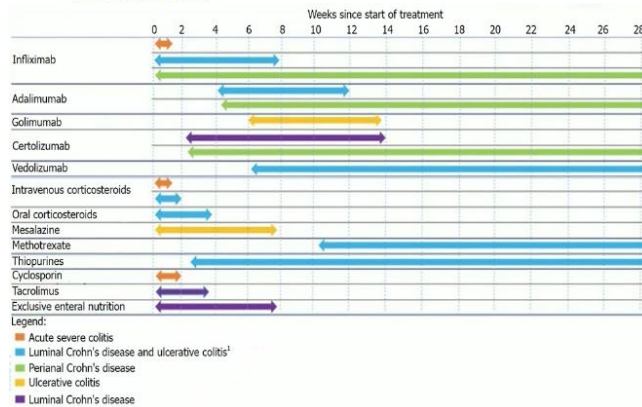
Pourquoi utiliser une combothérapie dans les MICI ?

- pathologies mettant en jeu plusieurs voies du système immunitaire (bloquer une voie seulement n'est pas forcément suffisant)
- perte de réponse secondaire aux anti-TNF (>30% après 3 ans, taux plus important si pas d'association avec un immunomodulateur)
- réponse retardée avec les nouvelles biothérapies comparée à l'anti-TNF
- moins d'efficacité des nouvelles thérapies lorsque le patient a déjà été exposé aux anti-TNF

Lors d'une perte de réponse des anti-TNF:

- « Switch » vers un autre anti-TNF
- « Swap » vers une autre thérapeutique (autre cible thérapeutique)
- Combinaison à une autre biothérapie

Certaines nouvelles biothérapie n'ont pas d'effet avant quelques semaines (ex : Védolizumab dont le délai d'action est de minimum 6 semaines, il doit donc être combiné avec une autre molécule).



Issu de la présentation orale de Javier Martin de Carpi

Quelles molécules peuvent être associée aux anti-TNF ?

- Anti-intégrine (Védolizumab, Etrolizumab, Mirikizumab)
- Ac anti IL12-23 (Ustékinumab)
- Ac anti-IL23 (Risankizumab, Guselkumab)
- Inhibiteur JAK (Tofacitinib, Fligotinib, Upadacitinib)
- Modulateur du récepteur de la S1P (Ozanimod, Etrasimod)

Biothérapie

Petites molécules

Plusieurs études sur la combinaison des traitements ont été publiées. Un algorithme de combinaison des molécules dans les MICI a été publié en 2021 par Privitera G et al., un autre par Danese S et al. en 2022.

La combinaison thérapeutique représente un enjeu majeur et le futur de la prise en charge des MICI.

A quel moment envisager une double thérapeutique ?

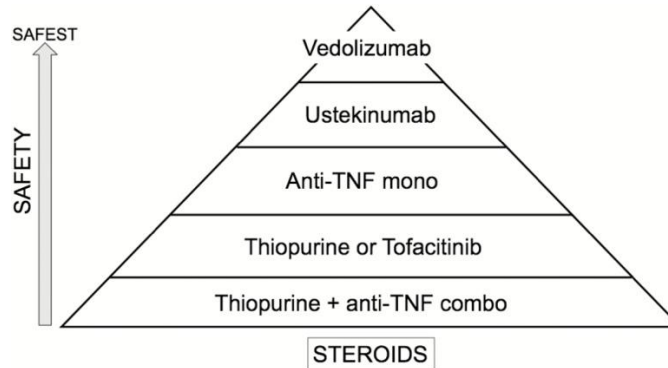
- réponse partielle aux anti-TNF
- perte de réponse secondaire aux anti-TNF
- effets secondaires des anti-TNF qui répondrait à une nouvelle molécule
- présence de manifestation extra-intestinales
- association avec d'autres maladies auto-immunes

Il n'y a pas d'intérêt d'une combiothérapie si pas de réponse primaire aux anti-TNF.

L'immunogénicité au 1^{er} anti-TNF est prédictif du risque d'immunogénicité au 2^e anti-TNF qui sera plus élevé justifiant donc l'utilisation d'un immunomodulateur.

La combiothérapie devra être envisager si réactivation de la MICI alors que les taux d'anti-TNF sont dans les normes et si apparition d'une réponse dissociée aux anti-TNF (réponse luminale mais non transmurale par exemple).

Concernant la sécurité de l'utilisation des thérapies combinées, Click B et al ont proposé une pyramide dans leur publication de 2019. Les combinaisons sont plus chères mais plus sûres et efficaces que l'utilisation de monothérapie.



Click B et al. Inflamm Bowel Dis 2019 ;25-831-42

Ces conclusions sont aussi retrouvées par la revue systématique réalisée par Alayo QA et al. qui abordent l'utilisation de thérapies combinées comme généralement plus efficaces (40 à 80% de rémission) et plus sûres dans les MICI. Des données supplémentaires sont néanmoins nécessaires et notamment en pédiatrie.

En conclusion,

=> Les MICI sont des pathologies mettant en jeu plusieurs voies du système immunitaire (bloquer une voie seulement n'est pas forcément suffisant).

=> La combinaison thérapeutique semble être plus raisonnable pour un meilleur contrôle de la maladie (effet synergique et complémentaire).

=> Les nouvelles thérapeutiques permettent de couvrir plus largement les différents scénarios cliniques des patients.

=> La thérapie combinée semble être une stratégie prometteuse.

=> Plus de données sont nécessaires sur la sécurité / l'efficacité à long terme et notamment en pédiatrie.

=> Une triple ou quadruple association thérapeutique pourra être même envisager dans le futur (utilisation de différents anticorps pour agir sur les différentes voies immunitaires).



LABORATOIRE
Gallia

#19

Stool microbiome communities predict remission in pediatric Crohn's Disease patients even after start of treatment

Charlotte Verburgt

Cf interview vidéo





LABORATOIRE
Gallia

#20

Tandem Talk: Can we safely stop chronic treatment in some of our patients? Absolutely not – Yes of course

Iva Hojsak / David Wilson

Cette présentation est un débat contradictoire sur l'arrêt ou non des traitements chez les patients porteur d'une MICI quiescente.

Lors d'une discussion autour de l'arrêt d'un traitement il est important de se demander :

- est-ce possible en pédiatrie ?
- quel est le risque de récurrence ?
- quelles sont les preuves scientifiques pouvant conforter la décision thérapeutique ?
- à qui adresser la question de l'arrêt du traitement ?

Actuellement il n'y a aucune données pédiatriques sur l'arrêt du traitement dans les MICI quiescentes et en rémission prolongée à tous les niveaux (clinique, paraclinique et endoscopique).

Peut-on utiliser les données adultes sur le sujet et les transposer en pédiatrie vu les enjeux autour de la croissance de l'enfant ?

ELEMENTS EN DEFAVEUR DE L'ARRET DU TRAITEMENT

Une méta-analyse publiée par Gisbert et al. en 2016 sur le risque de récurrence après arrêt des anti-TNF chez les patients adultes porteur d'une MICI conclue que si l'arrêt se produit dans l'année d'instauration du traitement il existe 40% de récurrence à l'arrêt du traitement, chiffre augmentant en fonction de la sévérité de la maladie et de la durée d'évolution de la maladie.

Une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée menée par Buhl et al. a été publiée en 2022 sur l'arrêt de l'Infliximab chez les patients porteur d'une MICI quiescente (clinique, paraclinique et endoscopie). Les auteurs concluent que 40% des patients qui étaient traités par placebo réactivaient leur maladie contre 0% dans le groupe de l'Infliximab. La rechute était le plus souvent dans les 100 premiers jour après arrêt du traitement.

Une autre étude SPARE publiée par E.Louis J et al. avait 3 groupes :

- groupe 1 : combothérapie poursuivie (Infliximab + anti-métabolite) => 14% de rechute à 2 ans
- groupe 2 : arrêt de l'Infliximab => 40% de rechute à 2 ans
- groupe 3 : arrêt de l'anti-métabolite => 10% de rechute à 2 ans

=> L'arrêt thérapeutique n'est pas conseillé :

- haut risque de récurrence surtout si maladie sévère
- pas de données en pédiatrie

Des facteurs de risque de récurrence de la maladie ont été proposés par Casanova et al. dans leur publication de 2016 « Evolution after anti-TNF discontinuation in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter long-term follow-up study ».

Factors	HR	95% CI	P value
Maintenance of IMMs after discontinuation ^a	0.67	0.51–0.87	0.003
Older age at discontinuation ^a	0.98	0.97–0.99	0.001
Treatment with ADA (vs. IFX) ^a	1.29	1.01–1.66	0.04
Elective discontinuation (vs. discontinuation for top-down strategy) ^a	1.90	1.07–3.37	0.03
Discontinuation because of adverse events (vs. discontinuation as part of a top-down strategy) ^a	2.33	1.27–4.29	0.006
Colonic localization (vs. ileal) ^a	1.51	1.13–2.02	0.005
Stricturing behavior (vs. inflammatory) ^a	1.50	1.09–2.05	0.01

HR: hazard ratio; IMMs: immunomodulators; ADA: adalimumab; IFX: infliximab; CI: confidence interval.

ELEMENTS EN FAVEUR DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Une étude multicentrique (n=1055), rétrospective menée par Casanova et al. en 2021 sur la probabilité de rémission continue après arrêt des anti-TNF conclue qu'après un suivi médian de 34 mois, 50% des patients avaient rechuté : 19% et 48% respectivement à 1 et 5 ans. En moyenne, le taux de récurrence de la maladie était de 12% /patient-année (respectivement 11 et 19%/ patient-année si association ou non à un immunomodulateur).

TAKE HOME MESSAGES

- => L'arrêt du traitement est une décision conjointe entre le patient et les parents.
- => S'assurer de l'observance thérapeutique et questionner le patient sur le nombre d'oubli du traitement et non pas s'il est compliant au traitement.
- => Pour les patients chez qui l'arrêt du traitement a été décidé, s'assurer de la rémission profonde de la maladie au minimum 1 an avant l'arrêt.
- => Si le traitement est arrêté, une surveillance rapprochée est obligatoire (tous les 3 mois).
- => Lors des rechute, la réintroduction du même traitement peut être proposée.



#21

The real role of adjunctive therapies in IBD care, which are the ones that actually work?

Erasmus Miele

Qu'entend-on par thérapie adjuvante (TA)?

-traitement complémentaire: utilisation d'approches non traditionnelles associées à un traitement conventionnel.

-traitement alternatif : utilisation d'approches non traditionnelles à la place d'un traitement conventionnel.

Les thérapies adjuvantes sont un enjeu majeur pour la prise en charge des patients porteur de MICI. Une étude israélienne publiée en 2022 (J Clin Gastroenterol 2022 ;56 :e203-e208) montre que les 3 sujets de préoccupations dans les MICI sont : le régime, la qualité de vie et les traitements complémentaires / adjuvants.

Les études mondiales rapportent que 22 à 84% des enfants avec MICI (PIBD) utilisent un traitement complémentaire ou alternatif (prévalence la plus basse au Canada (22%) et la plus haute aux USA (84%)).

Pourquoi se tourne-t-on vers les thérapies adjuvantes ? (patients, parents, praticiens)

-Désir de combiner une thérapie conventionnelle

-Perception que la phytothérapie est plus naturelle, moins toxique et plus sûre que le traitement conventionnel

-Manque de réponse et/ou apparition d'effet secondaire de la thérapie conventionnelle

-Désir de mieux contrôler la maladie pour avoir une meilleure qualité de vie

Quelles sont les thérapies adjuvantes ?

-Biochimique (vitamines, probiotiques, phytothérapie...)

-Habitue de vie (régimes alimentaires, psychothérapie, méditation, hypnose...)

-Biomécanique (massage, chiropraxie)

-Bioénergétique (acupuncture, prière...)

Quel est le phénotype de patients pédiatriques utilisant les TA ?

-MICI modérée à sévère

-Manque de réponse et/ou apparition d'effet secondaire de la thérapie conventionnelle

-Traitement par corticoïdes, immunomodulateurs ou biothérapie

-Mauvaise qualité de vie

-Absentéisme scolaire

-Facteurs parentaux (éducation > BAC, caucasien, utilisation parentale de TA)



LABORATOIRE
Gallia

Quelles TA sont les plus souvent utilisées en pédiatrie ?

- Biochimique : compléments nutritionnels ou alimentaires (54% dont 7% de phytothérapie)
- Habitue de vie (26%)
- Biomécanique (21%)

Quels sont les TA qui fonctionnent ?

- Probiotiques : les guidelines ECCO-ESPGHAN
 - ne recommandent pas l'utilisation de probiotiques chez les enfants avec maladie de Crohn (MC) pour induire ou maintenir la rémission. Ils ont tendance à péjorer la MC.
 - recommandent que certains probiotiques (E.Coli Nissle 1917, VSL#3) peuvent être considérés dans les formes légères de RCH comme thérapie adjuvante ou dans les RCH avec intolérance aux 5-ASA.
- Compléments alimentaires : l'huile de poisson et les AG oméga 3 ont été considérés comme efficaces pour diminuer l'inflammation dans les MICI dû à leur inhibition de la voie COX mais dans une étude mais une revue Cochrane de 2014 rapporte que les AG oméga 3 n'étaient pas efficaces dans la MC et pouvaient donner des symptômes digestifs mimant une MICI.
- Vitamines : peu de données mais
 - l'utilisation à des doses supra physiologiques « mégavitamines » a été rapportée dans 12% des enfants avec MICI.
 - aucune étude ne suggère l'efficacité des « mégavitamines » dans la prise en charge des MICI (pédiatriques et adultes).
- Régime alimentaire :
 - aucune preuve scientifique pour supporter l'utilisation de régimes spécifiques
 - l'IBD Porto Group conclue qu'un régime d'exclusion ou restrictif ne doit pas être recommandé chez l'enfant et adolescent avec MICI sauf si les bénéfices du régime pourraient être supérieurs aux risques potentiels du régime
- Curcuma (antioxydant qui fait partie de la famille du gingembre) :
 - les guidelines ECCO-ESPGHAN recommandent que l'utilisation du Curcuma peut être considérée comme TA pour induire et maintenir une rémission clinique dans les formes légères à modérées de RCH.
- Antibiotiques : les guidelines ECCO-ESPGHAN
 - recommandent que l'utilisation d'antibiotiques peut être considérée chez l'enfant comme TA avec un anti-TNF dans les atteintes périnéales de la MC.
 - ne recommandent pas leur utilisation en routine pour induire ou maintenir une rémission clinique dans la RCH pédiatrique.
- Psychothérapie :
 - peut être bénéfique chez l'enfant mais peu de données disponibles.

En conclusion,

=> La thérapie adjuvante (TA) est un enjeu majeur dans la prise en charge des MICI avec des données qui suggèrent que plus de 50% des patients ont déjà été ou sont actuellement usagers de ces méthodes.

=> Il existe un manque de preuves scientifiques pour évaluer l'efficacité de la TA et notamment en pédiatrie

=> Les praticiens doivent être informés des prévenus de chaque traitement adjuvant et doivent être prêt à conseiller les patients et les familles.

=> Il est important de reconnaître que la TA est un traitement supplémentaire mais pas alternatif aux traitements conventionnels dans la prise en charge des MICI.

#22

Which probiotics to use and when?

Chris van den Akker

Le but de ce travail était d'apporter des recommandations remises à jour quant à l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge des pathologies gastro-intestinales en se basant sur une revue de la littérature et sur les recommandations précédemment publiées par l'ESPGHAN. Les auteurs voulaient aussi permettre l'utilisation appropriée et spécifique de certaines souches de probiotiques. Les nouvelles recommandations seront publiées dans le JPGN probablement pendant l'automne 2022.

GASTROENTERITE AIGUE (GEA)

-Jusque 2009, la plupart des sociétés savantes recommandaient l'utilisation des probiotiques en général.

-En 2020 : l'ESPGHAN a réalisé une revue systématique (>150 RCTs) et certaines souches de probiotiques étaient recommandées et d'autres non.

-En 2020 : l'AGA « American Gastroenterology Association » a réalisé une revue systématique (89 RCTs) et recommande la non utilisation de probiotiques.

-Les publications actuelles sont sur la lignée de l'ESPGHAN et 3 souches sont le plus souvent étudiées :

- L. rhamnosus GG (la plus étudiée) : diminution de la diarrhée de 24h en moyenne avec une posologie > 10¹⁰ CFU/j
- S. boulardii : diminution de la diarrhée de 24h en moyenne
- L. reuteri : diminution de la diarrhée de 24h en moyenne

PREVENTION DE LA DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES



LABORATOIRE
Gallia

-En 2016, l'ESPGHAN recommande l'utilisation de *L. rhamnosus* GG et *S. boulardii* qu'il faut administrer simultanément à l'antibiothérapie.

-En 2020, l'AGA ne recommande aucune utilisation en général sauf en prévention d'une infection à *Clostridium difficile* (utilisation de *S. boulardii*).

PREVENTION DE LA DIARRHEE NOSOCOMIALE

-En 2018, l'ESPGHAN recommande l'utilisation de *L. rhamnosus* GG (-60% de risque) et ne préconise pas l'utilisation de *L. reuteri*.

PREVENTION DE L'ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE (NEC)

-Depuis 2016, plus de 50 méta-analyses (\cong 55 RCTs) concluent que l'utilisation de probiotiques, quelle qu'en soit la souche, a un effet positif sur le risque de NEC.

-Les conclusions de l'ESPGHAN publiées en 2020 sont valides : recommandations positives de l'utilisation de *L. rhamnosus* GG, négatives pour le *S. boulardii*. Pas de recommandation ou de condamnation à l'utilisation du *L. reuteri*.

INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

-Chez l'adulte, la supplémentation adjuvante en probiotique améliore l'éradication de la bactérie et diminue le risque d'effets secondaires.

-EN 2017, l'ESPGHAN / NASPGHAN ne recommande pas l'utilisation de probiotiques.

-EN 2019, revue systématique réalisée par Zhou et al. sur 3 RCTs qui conseillent l'utilisation de *S. boulardii* lors de la triple antibiothérapie car permettrait la diminution des effets secondaires.

MICI

-En 2018, l'ECCO- ESPGHAN recommande l'utilisation d'un mélange de 8 souches spécifiques ou *E.Coli* Nissle 1917 comme adjuvant dans le traitement de maintenance de la RCH légère.

-En 2018, l'ESPGHAN Porto groupe recommande les mêmes souches à administrer au moment de l'induction dans les formes légère à modérée de RCH. Pas de place dans la maladie de Crohn.

-En 2020, l'AGA déconseille l'utilisation de probiotiques dans les MICI sauf dans les cas de pouchite où le mélange de 8 souches spécifiques pourrait être bénéfique.

-Actuellement, pas de recommandation spécifique de l'utilisation de probiotiques dans les MICI.

PREVENTION DES COLIQUES

-En 2019, la revue systématique réalisée par Cochrane (6 RCTS) démontre qu'il n'y a aucune recommandation / condamnation spécifique d'utilisation de probiotique (peu importe la souche).

TRAITEMENT DES COLIQUES

-Recommandation positive de l'utilisation de *L. reuteri* et du *Bifidobacterium lactus* BB-12 pour les enfants allaités mais aucune recommandation / condamnation pour les enfants allaités par lait infantile.



LABORATOIRE
Gallia

INTESTIN IRRITABLE

-En 2020, l'AGA ne recommandait aucune utilisation de probiotiques.

-Actuellement, certaines publications recommandent l'utilisation de *L. reuteri* et *L. rhamnosus* GG.

CONSTIPATION FONCTIONNELLE

-En 2014, l'ESPGHAN / NASPGHAN ne recommandaient pas l'utilisation de probiotiques.

-Les publications actuelles déconseillent l'utilisation de probiotiques.

MALADIE COELIAQUE

-Pas de recommandations / condamnations à l'usage des probiotiques.

PREVENTION DE LA POLLUATION BACTERIENNE DU GRELE

-Pas de recommandations / condamnations à l'usage des probiotiques.

En conclusion,

=> Les données pédiatriques sont limitées.

=> Plus d'études sont nécessaires.

=> Des recommandations doivent être réalisées pour chaque souche.

#23

Dysbiosis in children with neurological impairment and long-term enteral nutrition

Martina Chiara Pascuzzi

Il existe une variabilité du microbiote chez les enfants avec des troubles neurologiques et surtout lorsqu'ils sont alimentés par voie orale.

Les enfants atteints d'une épilepsie infra clinique possèdent un microbiote significativement diminué et moins varié par rapport aux enfants sains.

Les enfants atteints d'IMC et d'épilepsie possèdent un microbiote significativement plus varié par rapport aux enfants sains mais des concentrations diminuées en *Faecalibacterium* et *Prevotella* qui sont liés à la motilité intestinale expliquant les troubles de motilité chez ces patients : le microbiote est donc une cible thérapeutique.

La nutrition entérale prolongée (NEP) dans la maladie de Crohn a montré son efficacité et les variations de composition du microbiote. Une corrélation existe entre la présence de certaines souches bactériennes et le degré d'inflammation.

Actuellement il y a peu de données sur la NEP et son effet sur le microbiote chez les enfants IMC.



LABORATOIRE
Gallia

L'étude menée par M. Pascuzzi et son équipe avait pour but d'étudier le lien entre NEP et la composition du microbiote chez les enfants âgés de 2-18 ans, IMC sévère (niveau 5 selon la classification « Gross Motor Classification System »).

La cohorte finale était composée de 30 patients dénutris (16 males, 36,6% d'IMC secondaire à une anoxo-ischémie néonatale), âge médian de 12 ans) et de 20 cas témoins sains (11 male), comparable sur l'âge et le sexe.

Les patients recevaient une NEP par gastrostomie (19 en bolus) avec un produit polymérique, iso calorique et sans fibres.

Une analyse de la composition bactérienne (gène 16S) des selles par séquençage génomique était réalisée. Les profils microbiotaux étaient ensuite comparés à ceux des cas témoins.

Les résultats montrent que pour les enfants IMC sous NEP, comparé aux cas témoins : on observe un changement de composition :

-des phyla du microbiote : augmentation des Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria et Firmicutes.

- des familles bactérienne du microbiote : augmentation des Bacteroidaceae, Enterobacteriaceae, et des Fusobacteriaceae.

-du genre des bactéries : augmentation des Bacteroides et Fusobacterium et diminution des Faecalibacterium.

=> Il existe donc une plus grande diversité du microbiote après une NEE prolongée.

En conclusion,

=> Les enfants IMC ont une dysbiose significative avec une composition différente du microbiote liée à leur statut neurologique et à la NE prolongée.

=> Les souches bactériennes protectrices sont diminuées.

=> Les souches bactériennes pathogènes sont majorées notamment les Fusobacterium et les Klebsielles.

=> Les Fusobacterium peuvent activer la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte et sont considérés comme promoteur du cancer colorectal.

=> Les Faecalibacterium sont diminués et la diminution d'une des souches le Faecalibacterium Prausnitzii a été proposée comme biomarqueur diagnostic et pronostic des pathologies inflammatoires de l'intestin.

=> De futures études sont nécessaires pour évaluer les modulations diététiques chez les patients IMC recevant une NE prolongée ainsi que leur effet à long terme.



LABORATOIRE
Gallia

#24

What is the evidence for synbiotics?

Rok Orel

Un synbiotique est l'association d'une Prébiotique à un Probiotique.

→ Un prébiotique est un substrat non digéré et non absorbé par l'homme qui est sélectivement utilisé par les microorganismes de l'hôte et qui confère un bénéfice sur sa santé. En quantité adéquate, l'activité de certaines espèces du microbiote est améliorée.

→ Un probiotique est un microorganisme vivant et spécifique qui lorsqu'il est administré en quantité adéquate confère des bénéfices sur la santé de l'hôte.

=> Des éléments sont importants dans la définition : « *spécifique* », « *quantité* » et « *bénéfice* ».

Il y a une différence entre **synbiotique** et **symbiotique**.

La **symbiose** est l'interaction entre deux organismes différents vivants en association physique rapprochée et permettant l'obtention d'avantages mutuels (ex : le lichen : symbiose d'une algue et d'une champignon)

La **synbiose** est le fait de vivre en étroite union.

Le préfixe « syn » peut donc être traduit comme « ensemble ».

Le synbiotique est donc une association comprenant des substrats pour les microorganismes vivants sélectivement utilisés par les microorganismes de l'hôte afin de conférer à l'hôte des bénéfices sur sa santé.

Il existe deux types de synbiotiques :

- les complémentaires (les plus communs)
- les synergiques

Quelles sont les preuves de l'efficacité des synbiotiques ?

Le groupe de travail sur les Prébiotiques et Probiotiques de l'ESPGHAN a soumis une publication au JPGN en 2022 qui n'est pas encore publiée.

Cette étude regroupe les données des différentes RCTs et méta-analyses publiées jusqu'en décembre 2021 sur l'utilisation des synbiotiques (quelle qu'en soit la préparation sauf ceux contenus dans le lait infantile) en pédiatrie.

La méthode de l'étude était basée sur :

- la description claire des microorganismes utilisés dans le synbiotique (espèce, souche et dose d'administration)
- la dénomination claire des prébiotiques utilisés et la dose exacte d'administration



-les recommandations n'étaient formulées que si au moins 2 RCTs bien conçus utilisaient le même synbiotique bien spécifique et dont les données étaient disponibles

Actuellement, il n'existe aucune recommandation (dû au manque de données) sur l'utilisation de synbiotiques dans la prévention des pathologies gastro-intestinales. De futures études sont nécessaires.

Pour autant, il existe des études prometteuses sur l'utilisation des synbiotiques dans les gastroentérites aiguës, l'éradication de l'Hélicobacter Pylori, trouble fonctionnels intestinaux ou encore chez les prématurés pour la prévention des sepsis ou entérocolites nécrosantes.

En conclusion,

=> Le mécanisme d'action des synbiotiques est logique et prometteur.

=> L'évaluation objective des synbiotiques est compliquée.

=> Plusieurs études révèlent de bons résultats mais des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur conclusions cliniques et permettre d'établir des recommandations sur leur utilisation.

=> Les synbiotiques pourront être utilisés dans des domaines autre que la gastroentérologie (neurologie, psychiatrie...).

#25

Changes in gut microbiota associated with discontinuation of exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease – one year follow-up

Sara Sila

La nutrition entérale exclusive (NEE) est utilisée en première ligne de traitement dans la maladie de Crohn (MC) et est associée à des changements dans la composition du microbiote de ces patients comparé à des contrôles sains. Des études ont montrées qu'à la fin de la période de NEE, la composition du microbiote intestinal des patients avec MC se rapprochait de celle des individus sains. Pour autant, l'effet de la NEE est transitoire avec environ 2/3 des patients qui rechutent dans la première année après arrêt de la NEE.

Le but de l'étude menée par S. Sila et son équipe était d'évaluer les changements de composition du microbiote des patients avec MC tous les deux mois après introduction d'un régime diététique normal et ce pendant 1 an.

Étaient inclus les patients nouvellement diagnostiqués avec MC qui ont bénéficié d'un traitement protocolisé de première ligne par NEE pour une durée de 6-8 semaines.



LABORATOIRE
Gallia

L'analyse des selles utilisant le séquençage de la protéine 16S (par biologie moléculaire) permettant d'évaluer la composition du microbiote, a été réalisée à 9 reprises :

- avant l'introduction de la NEE
- à J2 après début de NEE
- au dernier jour de NEE
- tous les deux mois après arrêt de la NEE

Les données concernant l'activité de la maladie ont pu être extraites durant toute la durée du suivi.

La cohorte finale était composée de 14 patients (6 filles, 16 ans d'âge médian, 12 et 10 en rémission respectivement à la fin et à 3 mois de l'arrêt de la NEE).

Les résultats montrent que :

- pas de modification significative de la composition du microbiote après arrêt de la NEE mais tendance à la diminution lors de la NEE avec ré augmentation et retour à une composition quasi-identique à celle pré-thérapeutique lors de la reprise d'une régime normal.
- lors de la reprise d'une régime alimentaire normal, modification du microbiote initiale puis stable pendant le suivi de 1 an.

En conclusion, malgré les limitations de l'étude

=> Les changements de composition du microbiote des patients avec MC apparaissent après 2 mois d'arrêt de la NEE et restent inchangés pendant toute la durée du suivi (1 an).

=> La composition du microbiote ne retourne pas complètement à l'état pré-thérapeutique indiquant une modulation légère persistante de la NEE.

#26

What about other "biotics"?

Maria Carmen Collado

Les microbes dans l'intestin sont à la base de la santé / maladie de l'individu qui les acquiert par sa mère, son environnement et son alimentation.

Il existe des fenêtres d'opportunité pour moduler la composition du microbiote en connaissant les facteurs qui peuvent l'influencer.

L'allaitement maternel est un modulateur des différentes famille de biotiques.

Le lait maternel (LM) contient :

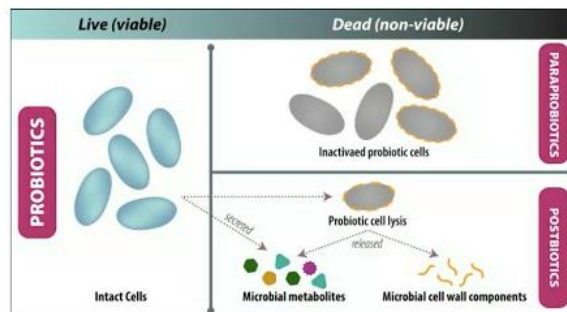
- des bactéries provenant de la peau, la bouche et du tube digestif intestinal de l'enfant
- des cellules bactériennes et leurs métabolites

- des oligosaccharides
 - des cellules immunitaires
 - des protéines, peptides, AA, hormones...
- => Tous ces éléments ont un effet sur la santé de la mère et de l'enfant

L'effet bénéfique des oligosaccharides du LM est connu, qu'en est-il du rôle des cellules bactériennes et leurs métabolites pour l'enfant / la mère ?

Il est à noter que la composition du profil métabolomique du LM diffère d'un pays à l'autre et que certains métabolites étaient d'origine bactérienne.

Il existe différentes familles de biotiques : prébiotique, probiotique et synbiotique mais aussi les postbiotiques qui sont des fragments non viables de probiotiques.



Issu de la présentation du Dr Collado. Credits@Gabriel Vinderola

En mai 2021, l'ISAPP (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics) établit un consensus sur la définition et l'utilisation des postbiotiques.

- Un postbiotique est donc défini comme une préparation de microorganismes inanimés et/ou de leur composants (fragments cellulaires avec +/- la présence de métabolite ou de produits de fermentation) qui confère un bénéfice sur la santé de l'hôte.
- Les postbiotiques sont volontairement inactivés.
- Les métabolites microbiens purifiés et les vaccins ne sont pas des postbiotiques.
- Un postbiotique ne doit pas nécessairement dériver d'un probiotique pour sa version inactive afin d'être considéré comme postbiotique. Il peut dériver d'autres organismes.
- Un postbiotique n'est pas un probiotique « décédé » mais inanimé.

Plusieurs études ont été réalisées sur les postbiotiques (in vitro et in vivo sur des modèles animaux) : il n'y a pas de conclusions fermes qui nous permettent d'évaluer les effets cliniques et les bénéfices sur le patient.



LABORATOIRE
Gallia

#27

Why do recommendations for “biotics” differ?

Yvan Vandenplas

Dans la prise en charge des gastroentérites aiguës :

Jusqu'en 2019, la plupart des sociétés savantes recommandaient l'utilisation de probiotiques, mais en 2020, les avis ont changé : l'ESPGHAN recommande et l'AGA (American Gastroenterology Association) déconseille leur utilisation.

En 2021, certaines conclusions chinoises publiées à partir de méta-analyses diffèrent de celles de l'ESPGHAN (recommandations de différentes souches dans différentes indications).

L'ESPGHAN recommande l'utilisation de souches qui ont été le sujet d'au moins 2 RCTs (les chinois se basent sur au moins 1 RCT).

- ⇒ Les conclusions différentes peuvent être dues aux souches sélectionnées, aux types d'études utilisées et à leur méthodologies.

Dans la prévention de l'infection à C. Difficile :

En 2020, l'AGA recommande l'utilisation de probiotiques car ils ont pris en considération le type de souches dans les études qui ont permis d'établir leur consensus.

En 2021, l'ACG (American College of Gastroenterology) déconseille l'utilisation des probiotiques et recommande la transplantation fécale car ils ont sélectionné des méta-analyses qui ne prenaient pas en considération le type de souches bactériennes et ils ont ensuite réuni toutes leurs données pour établir leurs conclusions.

Les guidelines peuvent donc être en faveur ou défavorables de l'utilisation ou non de certaines thérapies.

Ils faut être critique, sensible à la méthodologie de l'étude...

Pourquoi existe-t-il des divergences sur les guidelines ?

-Raisons objectives : méthode et population de l'étude

-Raisons subjectives : conflit d'intérêt, opinions différentes parmi les experts, personnelles.

Il est essentiel de ne pas utiliser les guidelines « consensus-based » plutôt celles « evidence-based » car cela pourrait éviter des recommandations inappropriées.

Une revue de la littérature conduite par Choudhry NK et al. démontre que 87% des auteurs de guidelines ont un conflit d'intérêt financier avec les industries et 59% avec les compagnies

pharmaceutiques dont les produits sont considérés dans la recommandation. Parmi ces 59%, 64% reçoivent des honoraires et 38% sont des employés/consultants de la compagnie en question. Ces éléments influencent bien évidemment le contenu des guidelines.

Afin d'évaluer les guidelines, l'AGREE (International Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation) a publié en 2017 des outils AGREE II pour standardiser l'évaluation méthodologique des guidelines et créer « l'AGREE Reporting Checklist » qui a pour but d'améliorer la compréhension, l'exhaustivité et la transparence des guidelines utilisées dans la pratique clinique.

L'outil GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) publié en 2004 est l'outil le plus utilisé mondialement et adopté par plus de 100 organisations.

→ 4 niveaux de qualité de preuves scientifiques: très faible, faible, moyenne et élevée.

→ 2 niveaux de force des recommandations : faible ou fort.

En conclusion,

=> Les divergences de recommandations ne sont pas rares et généralement dues à des biais de méthodologie.

=> Il y a différents outils permettant de développer des guidelines dignes de confiance.

=> Il y a un besoin d'avoir des politiques de transparence dans les études.

=> Plusieurs organisations mondiales, y compris l'ESPGHAN doivent implémenter les outils d'évaluation des guidelines and leur utilisation.

=> Développer des guidelines de qualité est la clé pour améliorer les prises en charge des patients.

#28

Pro-, Pre-, Syn- and Postbiotics in early life: what do we know?

Hania Szajewska

« Tous les animaux sont égaux mais il y'en a qui sont plus égaux que d'autres »

G. Orwell dans « La ferme des animaux ».

En paraphrasant on peut donc conclure, y compris pour le lait maternel, que :

« Tous les laits sont égaux mais il y'en a qui sont plus égaux que d'autres ».

L'ESPGHAN s'est précédemment positionné dans deux publications en 2009 et 2017 sur la durée de l'allaitement maternel (AM) exclusif et ont conclu que celui-ci devait être idéalement poursuivi jusqu'à environ 6 mois mais qu'un allaitement maternel partiel ou de courte durée était aussi bénéfique.

Le lait maternel représente un système biologique à lui seul de part sa composition et l'analyse de ses composants nutritifs seule n'est pas suffisante pour comprendre l'effet bénéfique sur l'enfant.

L'AM doit continuer à être promu. Le taux mondial d'AM en 2018 : 41%, l'objectif de l'OMS en 2025 est d'atteindre au moins 50%. Il y a et il y a toujours eu un besoin de formule de substitution même si les campagnes de promotion de l'AM sont efficaces.

Il y a des différences de composition entre le LM et lait artificiel (LA) car il existe des différences de composition du microbiote néonatal qui est influencé par différents facteurs (césarienne est le 1^{er} facteur qui influence le microbiote, AM, environnement, les antibiotiques...) et qui peuvent créer une dysbiose. Les « biotiques » peuvent aussi moduler le microbiote.

Il y'a un consensus sur l'utilisation de chaque « biotiques » publié par l'ISAPP (International Association for Probiotics and Prebiotics).

PROBIOTIQUES

Définition de l'ISAPP en 2014 « Microorganisme qui quand administré en quantité adéquate confère un bénéfice sur la santé de l'hôte ».

Le choix se base sur :

- la souche
- la dose
- la sécurité d'utilisation
- la qualité
- la preuve d'efficacité

Tous les probiotiques ne sont pas efficaces et ils doivent être contrôlés avant d'être prescrits dans certaines indications dans le but d'avoir un bénéfice clinique.

Différentes sociétés travaillent sur le rôle des probiotiques : ESPGHAN, EAACI, AGA...

Une des tendances actuelles est l'ajout de probiotiques dans les LA qui est basée sur des revues systématiques : elles concluent que l'administration de probiotiques ajoutés dans le LA ne met pas en danger l'enfant et n'a pas d'effet secondaire. L'efficacité et la sécurité de chaque probiotique ajouté doivent être évaluées séparément. Certains effets cliniques bénéfiques peuvent être observés en fonction de la souche utilisée. L'ajout de probiotiques dans le LA diminuerait l'utilisation ultérieure d'antibiotiques car actuellement 70% des enfants < 2 ans ont bénéficié d'au moins une cure d'antibiothérapie. (Aversa et al. Clin Proc 2021).

PREBIOTIQUES

Définition de l'ISAPP en 2017 « Substrat qui est sélectivement utilisé par les microorganismes de l'hôte qui confère un bénéfice sur la santé de l'hôte ».

Dans le LM, il existe environ 150-200 différents oligosaccharides aussi nommés HMOs (Inune, FOS, GOS, lactulose...). Les HMOs ont des valeurs nutritionnelles et immunitaires pour l'enfant (fonction antimicrobienne et antivirale, maturation de la barrière muqueuse, modulation de la reconnaissance



LABORATOIRE
Gallia

des pathogènes...). Les HMOs sont donc un support pour le système immunitaire de l'enfant et leur diversité est essentielle. Aujourd'hui ils sont même ajoutés au LA (identiques à ceux contenus dans le LM et produits par biotechnologie).

L'addition de HMOs dans le LA permet la réduction de l'utilisation d'antibiotiques de 31% et la diminution des infections respiratoires et bronchites (Puccio et al. JPGN 2017).

L'ESPGHAN s'est positionné en 2011 et 2018 sur l'utilisation des prébiotiques dans le LA et conclue que l'addition de HMOs (GOS e FOS) n'est ni recommandée ni déconseillée et qu'il n'y a aucun risque sur la santé de l'enfant. L'efficacité et la sécurité de chaque prébiotique ajouté doivent être évaluées séparément. Les prébiotiques ont certains effets cliniques bénéfiques tels que l'amélioration de la consistance des selles (ramollissement).

SYNBIOTIQUES

Définition de l'ISAPP en 2020 « Mélange comprenant des microorganismes vivants et des substrats sélectivement sélectionnés utilisés par les microorganismes de l'hôte et qui lui confère un bénéfice sur sa santé ».

POSTBIOTIQUES

Définition de l'ISAPP en 2021 « Préparation de microorganismes inanimés (\neq mort) et/ou de leurs composants qui confèrent un bénéfice sur la santé de l'hôte ».

Postbiotique => Post = après + biotique = organisme vivant => « Vie après la vie ».

Les postbiotiques ne sont jamais purifiés.

Une revue systématique a été publiée en 2022 dans le Journal of Pediatric Gastroenterology (H. Szajewksa et al.) qui conclue que l'utilisation de postbiotiques est sécurée, bien tolérée, améliore la fonction intestinale et la composition du microbiote qui se rapproche de celle de l'enfant allaité.

En conclusion et en se basant sur les données actuelles que nous avons sur les biotiques :

=> sécurité d'utilisation avec peu d'effets secondaires rapportés.

=> effets favorables notamment sur la composition du microbiote.

=> effets cliniques favorables notamment sur la diminution d'antibiothérapie ultérieure.

=> nécessité d'être évalués séparément car ils sont tous différents.