

JDP
LIMOGES 2016

BIENVENUE !

Comment sevrer de la NPAD
un patient avec syndrome de grêle court ?

Place des nouveaux traitements “gastro-entérologiques”

Pr Francisca Joly

Service de Gastroentérologie, MICI et Assistance Nutritive - Hôpital Beaujon

INSERM U773 – Université Paris VII



Hôpital Beaujon

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



Faculté Xavier Bichat (P7)

Inserm
CENTRE DE RECHERCHE
EN PHARMACOLOGIE



Liens d'intérêts

- SHIRE
- Baxter
- Fresenius Kabi
- Nestlé
- Aguetant
- Homeperf
- Theradial

Recommandations de l'ESPEN

Définition et classification de l'insuffisance intestinale chez l'adulte

*L'insuffisance intestinale est définie comme la **réduction** de la **fonction intestinale** en deçà du **minimum nécessaire** à l'**absorption des macronutriments et/ou de l'eau***

*et des **électrolytes**, de telle façon qu'une **supplémentation intraveineuse** est nécessaire à maintenir l'état de santé et/ou la croissance.*

Classification fonctionnelle	
TYPE I	• aiguë, de régression spontanée habituelle
TYPE II	• prolongée (> 1 mois) chez des patients instables, NP de plusieurs semaines à mois
TYPE III	• chronique, chez des patients stables, réversible ou irréversible

Le SGC : plusieurs montages anatomiques



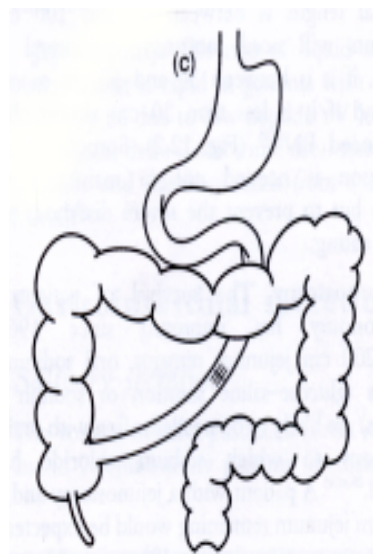
Entérostomie : type I

≤ 100 à 150 cm



Jéjuno-colique : type II

≤ 50 à 75 cm



Jéjuno-iléocolique: type III

≤ 30 à 50 cm

Principes de la prise en charge gastroentérologique - nutritionnelle

- Alimentation orale et/ou entérale à encourager
- Nutrition parentérale non exclusive
 - A domicile
 - Sur une voie veineuse centrale adaptée
 - Complète et adapté aux besoins
 - Tenant compte de l'absorption intestinale résiduelle
 - Ajout de vitamines et oligoéléments
 - Ajustement des électrolytes
- Prise en charge « gastroentérologique »
 - Traitement étiologique (Maladie de Crohn, ischémie,...)
 - Optimisation de l'absorption

Low-Dose Growth Hormone in Adult Home Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome Patients: A Positive Study

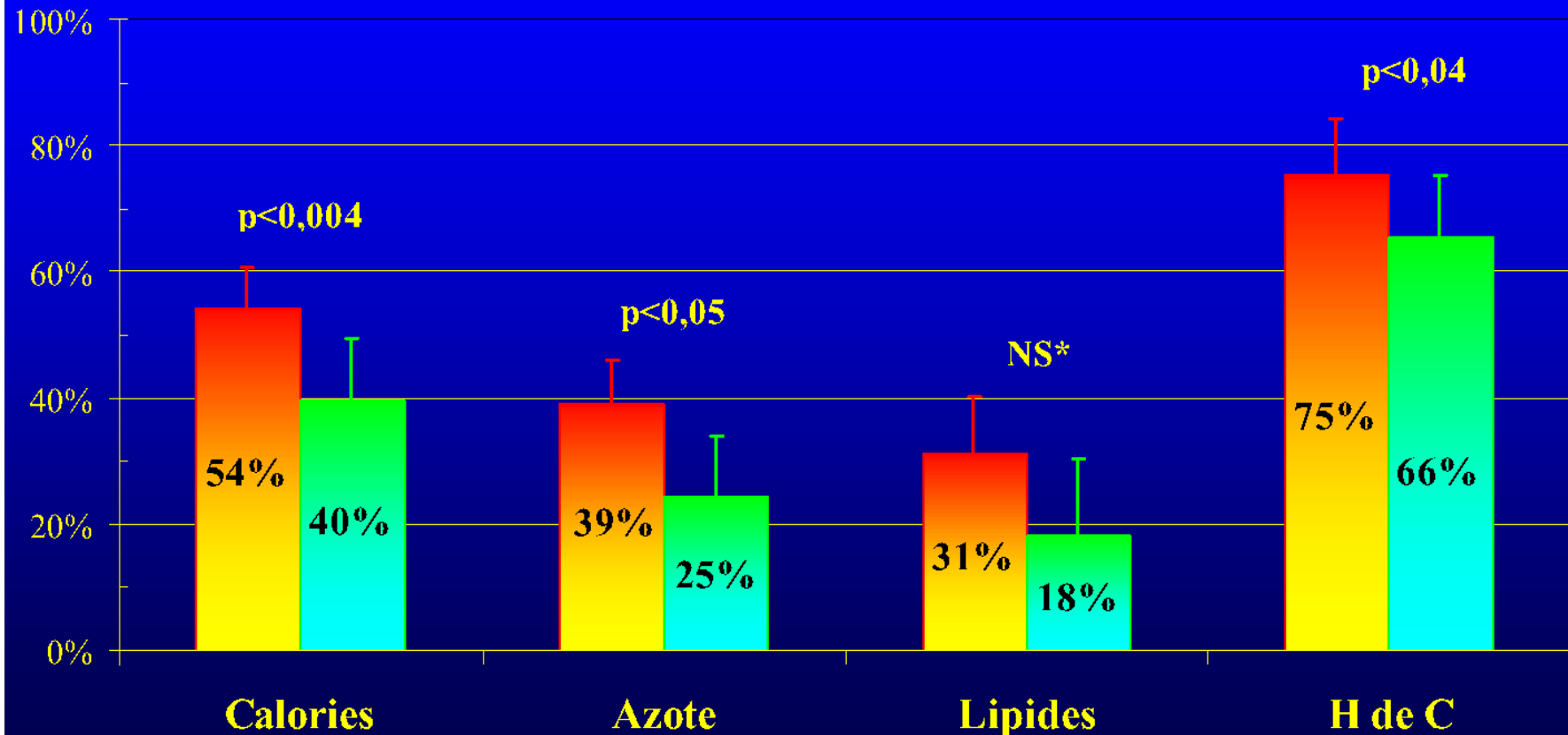
DAVID SEGUY,* KOUROCHE VAHEDI,† NATHALIE KAPEL,§ JEAN-CLAUDE SOUBERBIELLE,|| and BERNARD MESSING†

- Adultes avec SGC en NPAD traités par rH.GH :
0,05 mg.Kg/jour
- Etude randomisée contrôlée en cross over versus placebo
- 2 Périodes de 3 semaines, séparées par une 1 semaine de wash out

CUD (%)

rhGH

Placebo



* *Non significatif*

Comparaison of net absorption (%) of Energy & macronutriments on rhGH versus placebo n = 12 (moy. ± SE).

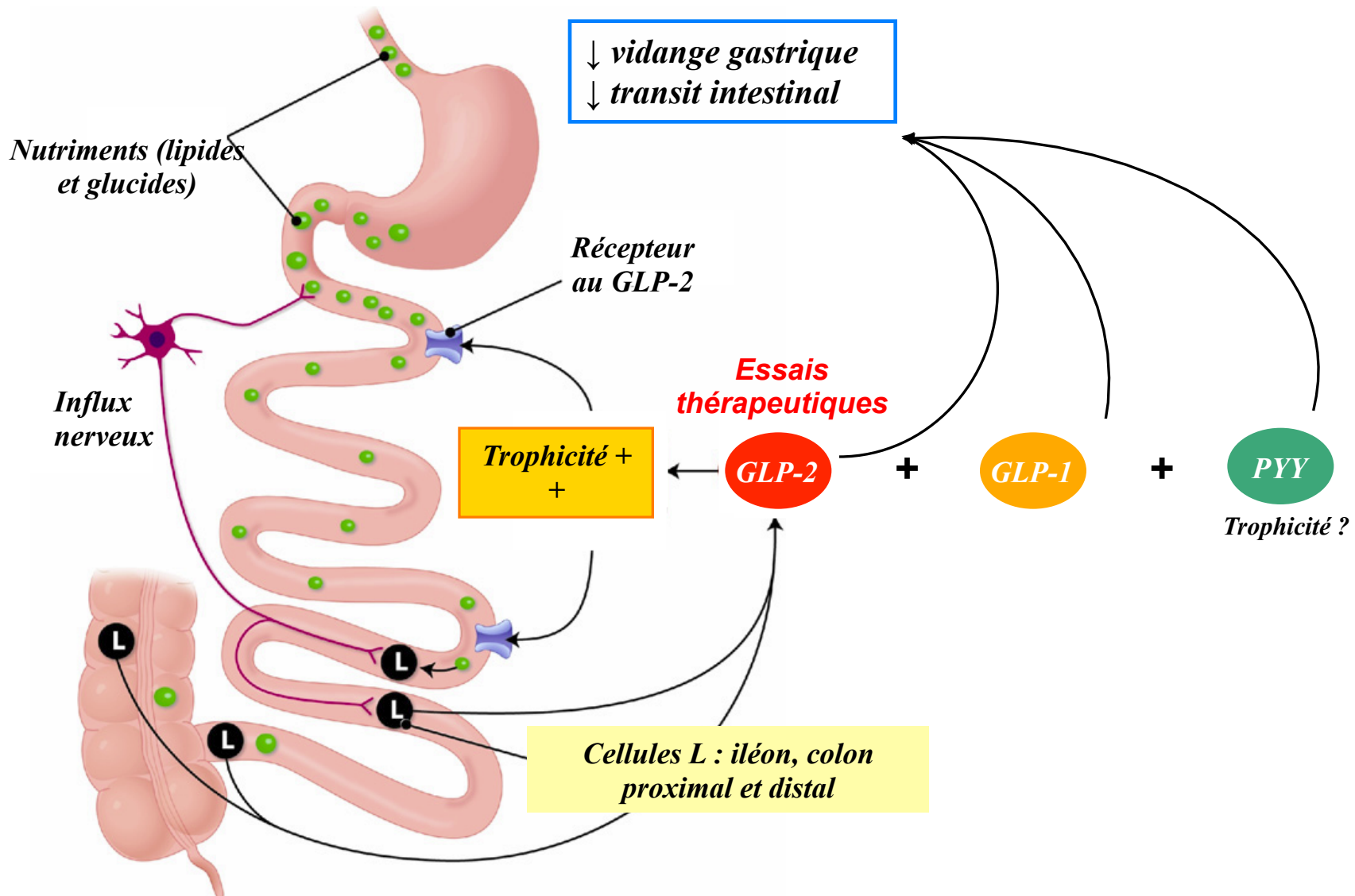
Cross over : 2 three-wk periods

Seguy D et al Gastro 2003

Place de l'hormone de croissance ?

- Effet systémique avec effets secondaires possibles
- Etudes de courtes durées
- Autorisation par la FDA de prescription pour une durée de 1 mois depuis 2003 à la dose de **0.10 mg/kg/j**
- Population cible et monitoring à bien définir

Relais entéroendocrines possibles de l'adaptation au cours du SGC : GLP2, GLP1 et PYY



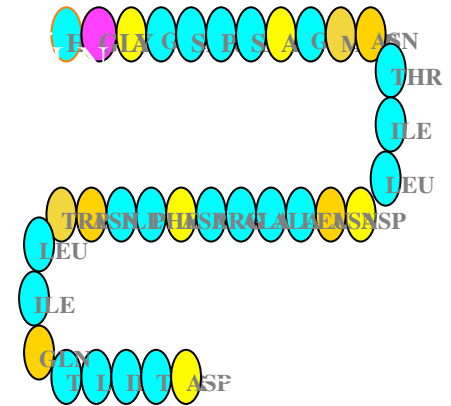
Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome

D. KUNKEL,^{*} B. BASSERI,^{*} K. LOW,^{*} S. LEZCANO,^{*} E. E. SOFFER,^{*} J. L. CONKLIN,^{*} R. MATHUR[†] & M. PIMENTEL^{*}

- Etude pilote sur 5 patients avec SGC
- Réduction de la NP sous agoniste du GLP1
- Ralentissement du transit intestinale et augmentation de la diurèse

Teduglutide, analogue du GLP2

- Résistant à la dégradation par DPP-IV
 - $T_{1/2}$ ~2 heures
- Etudes pré-cliniques :
 - Augmentation du poids de l'intestin grêle
 - Hyperplasie muqueuse (taille des villosités et profondeur des cryptes)



Production

Cellules intestinales L (iléon et colon)

Libération

Stimulée par nutriments endoluminaux

Récepteurs

+++ dans jéjunum et iléon proximal

Action

Propriétés de trophicité intestinale +++

Jeppesen *et al.* *Gut* 2005

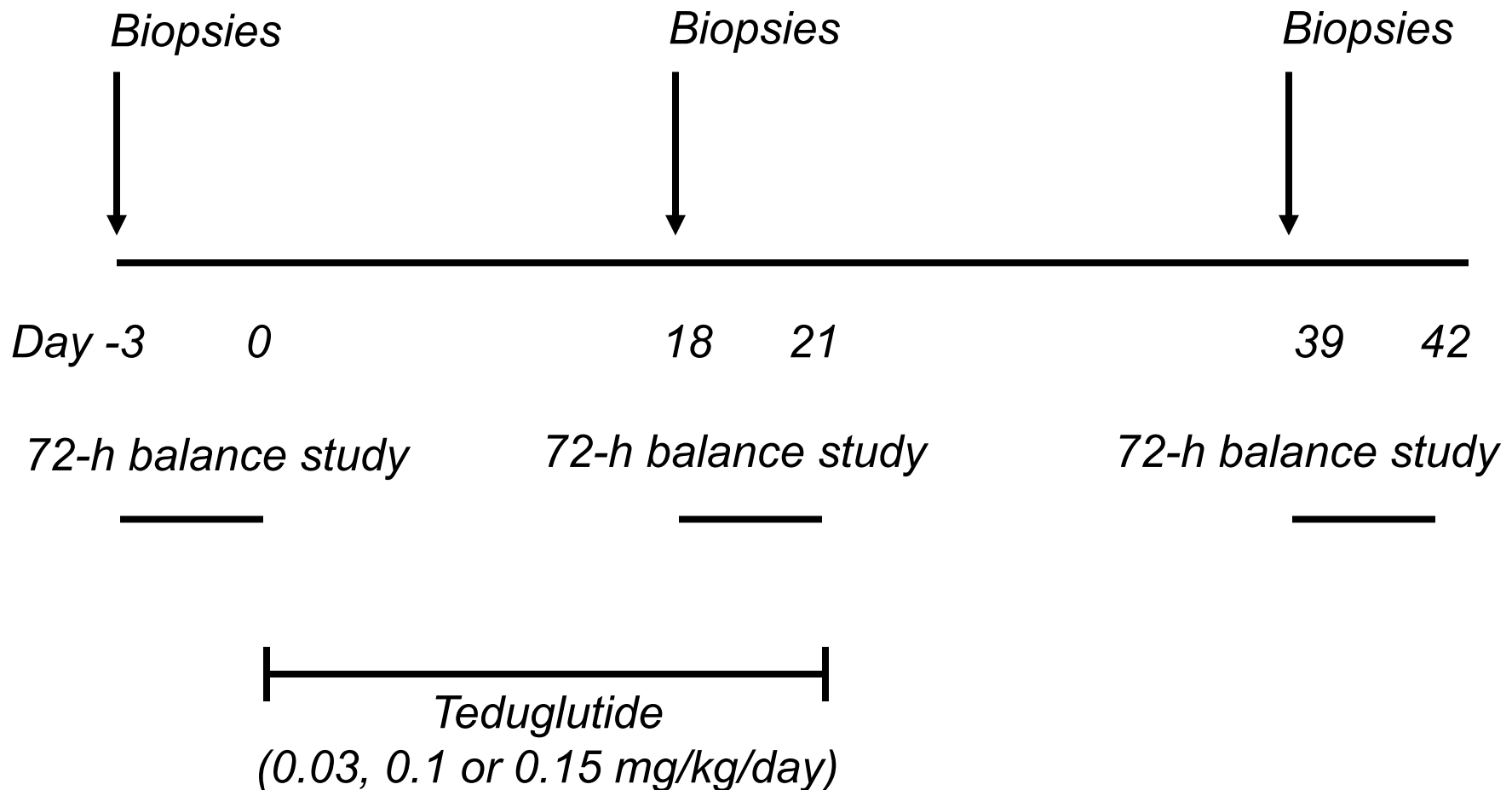
Jeppesen *et al.* *Gut* 2011

Scott *et al.* *Am J Physiol* 1998;275(5 Pt 1):G911–921;

Drucker *et al.* *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 1):G1252–1262;

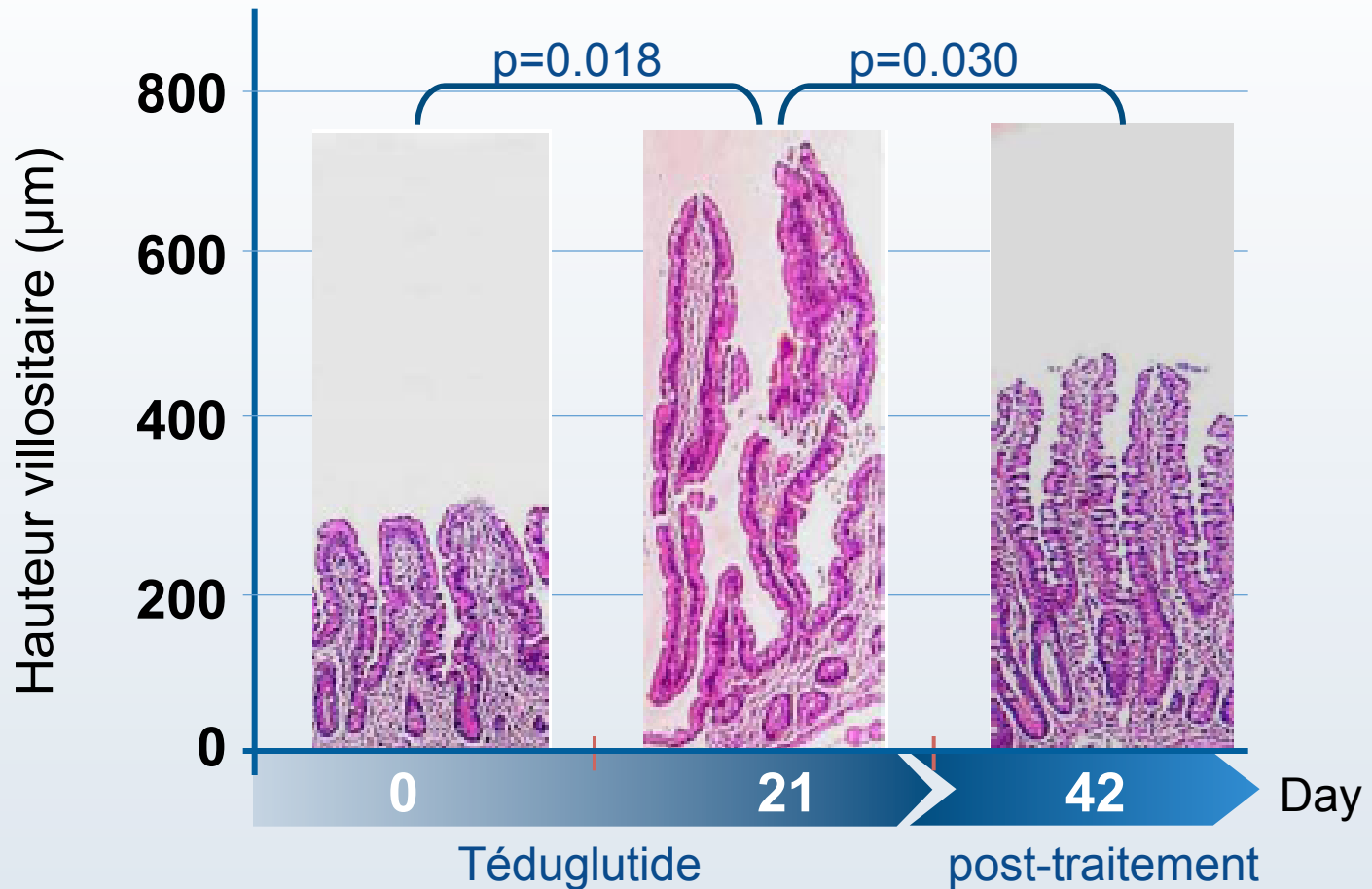
Lovshin *et al.* *Endocrinology* 2000;141(11):4194–4201

Etude de phase II : Téduglutide

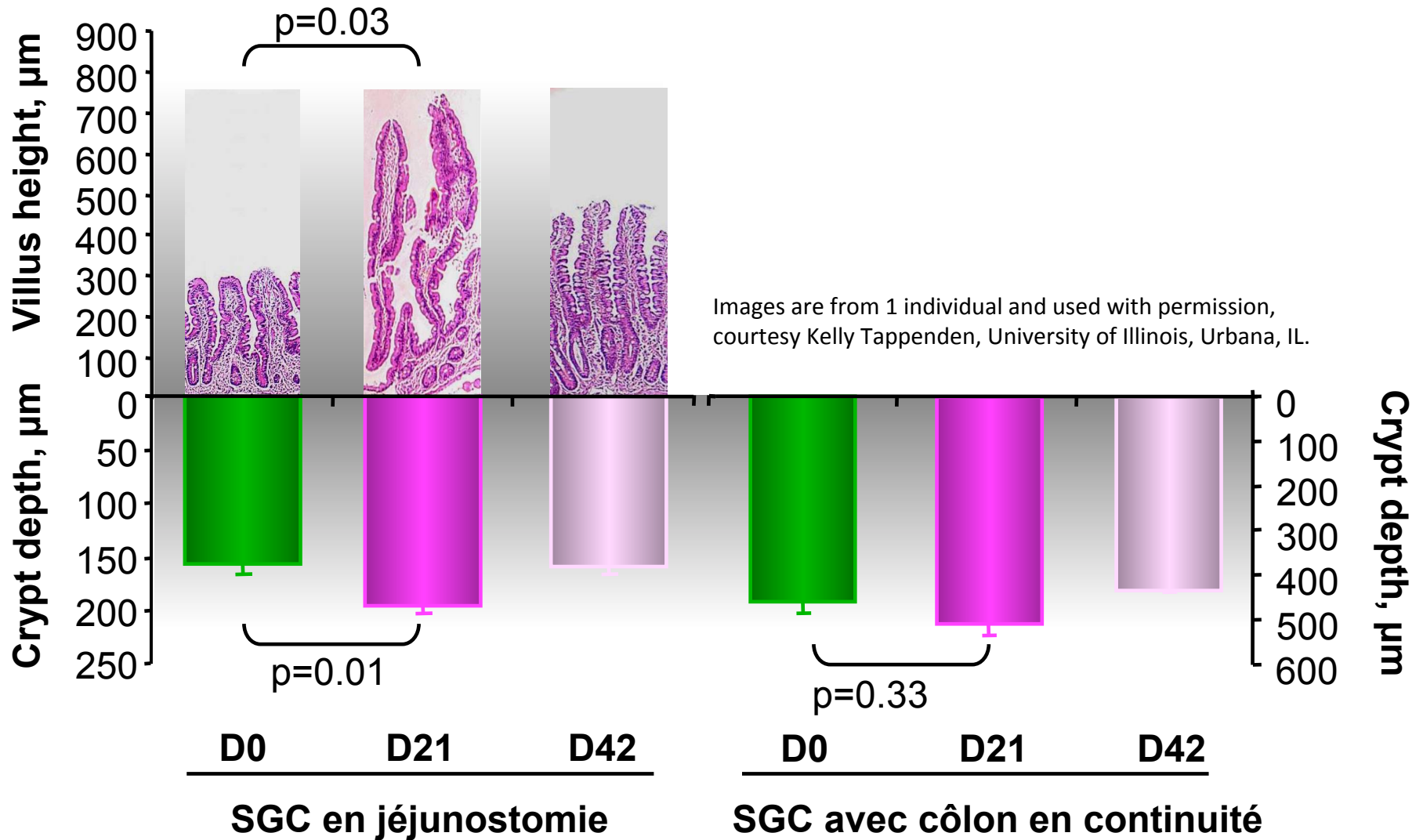


Téduglutide et SGC

Phase II : résultat histologique



Téduglutide et SGC



Traitement de 3 semaines chez 16 patients SGC

► * 0,03 - 0,1 mg/kg/jour par voie sous cutanée : injection quotidienne

• **Téduglutide* augmente**

- l'absorption de 743 ± 477 g/jour ;
 $p < 0.001$ [°]
- le volume urinaire de 555 ± 485 g/jour ; $p < 0.001$
- l'excrétion sodée de 53 ± 40 mmol/jour ; $p < 0.001$

• **Téduglutide diminue**

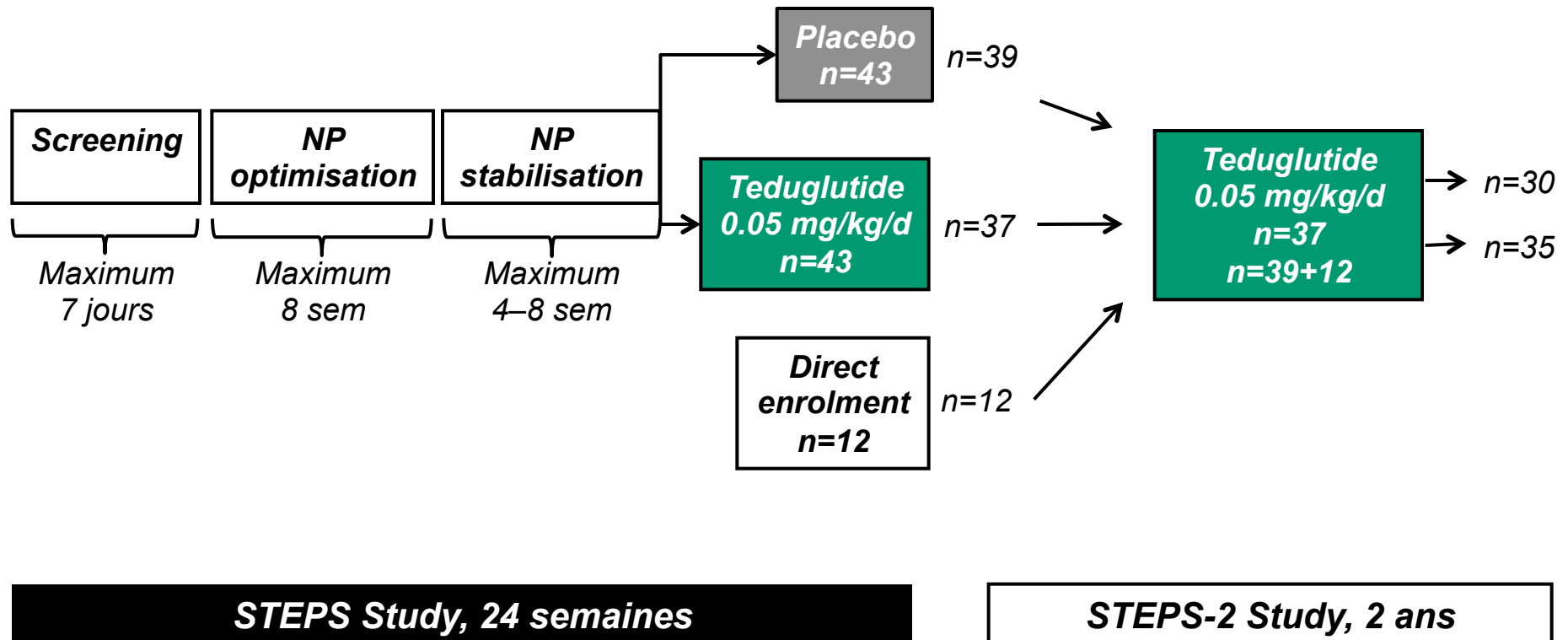
- le poids de selles 711 ± 734 g/jour ;
 $p = 0.001$
- l'excrétion calorique fécale
de 193 ± 347 kcal/jour ;
 $p = 0.040$

► **Effets secondaires fréquents :**

- **élargissement stomial / œdèmes modérés des jambes**

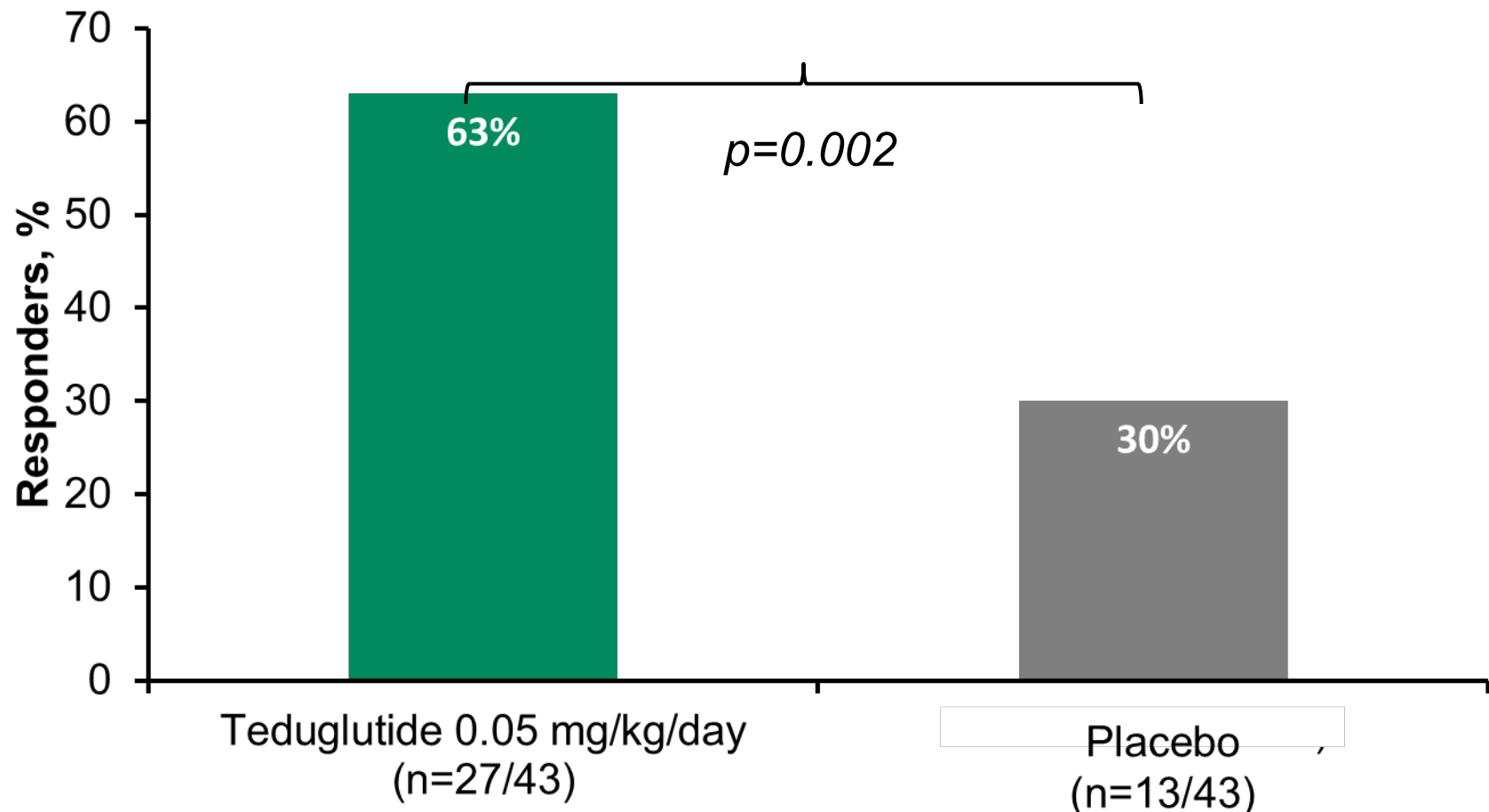
[°] Comparaison avant (baseline) et 3 derniers jours sous traitement. Retour au baseline 3 semaines après arrêt du traitement.

Etude de phase III : GLP2

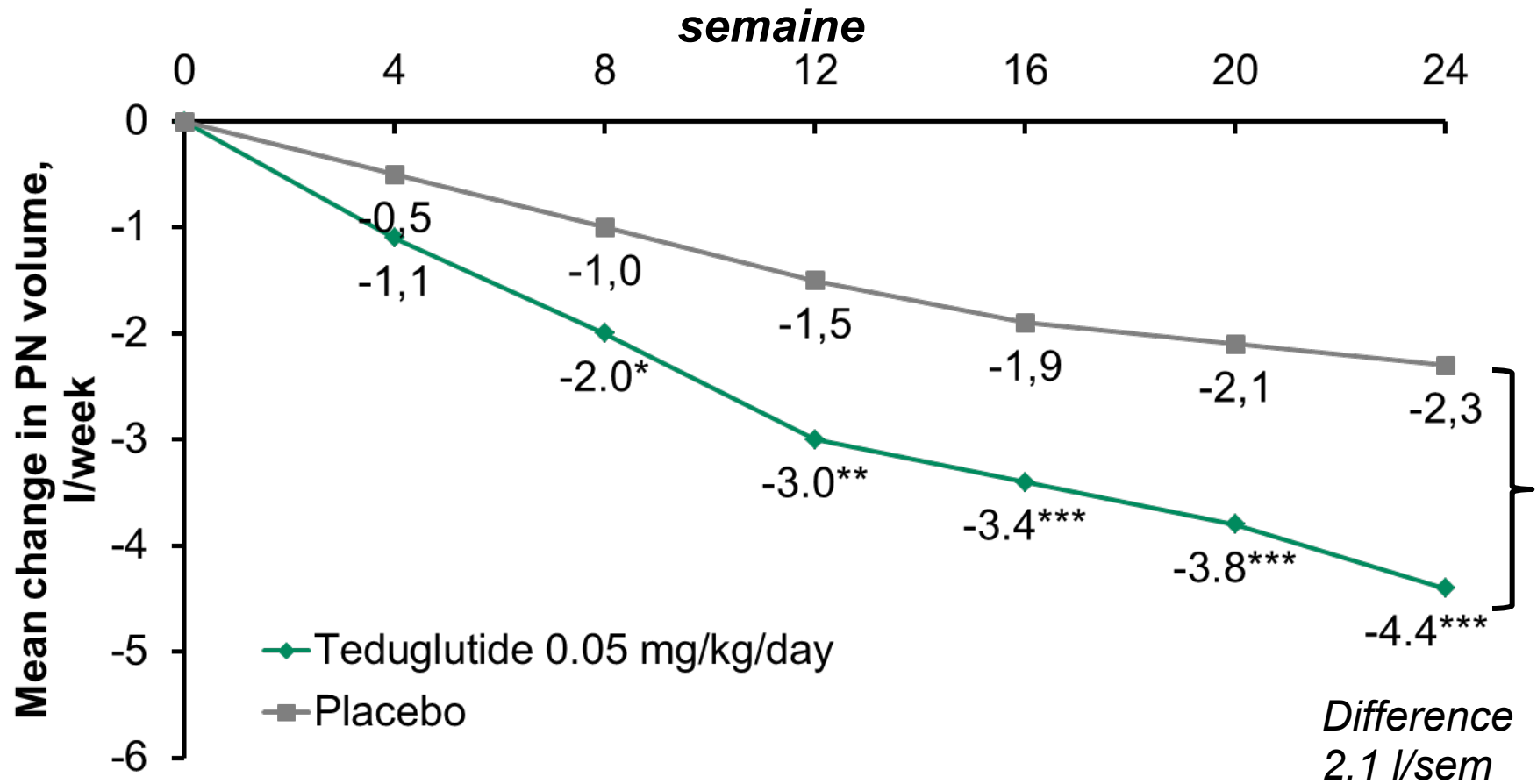


Comparaison des répondeurs dans groupe traité par GLP2 vs placebo

Réponse définie comme une réduction d'au moins 20% par semaine du volume de la NP à la semaine 20 avec un maintien à la semaine 24



Réduction moyenne du volume de la NP

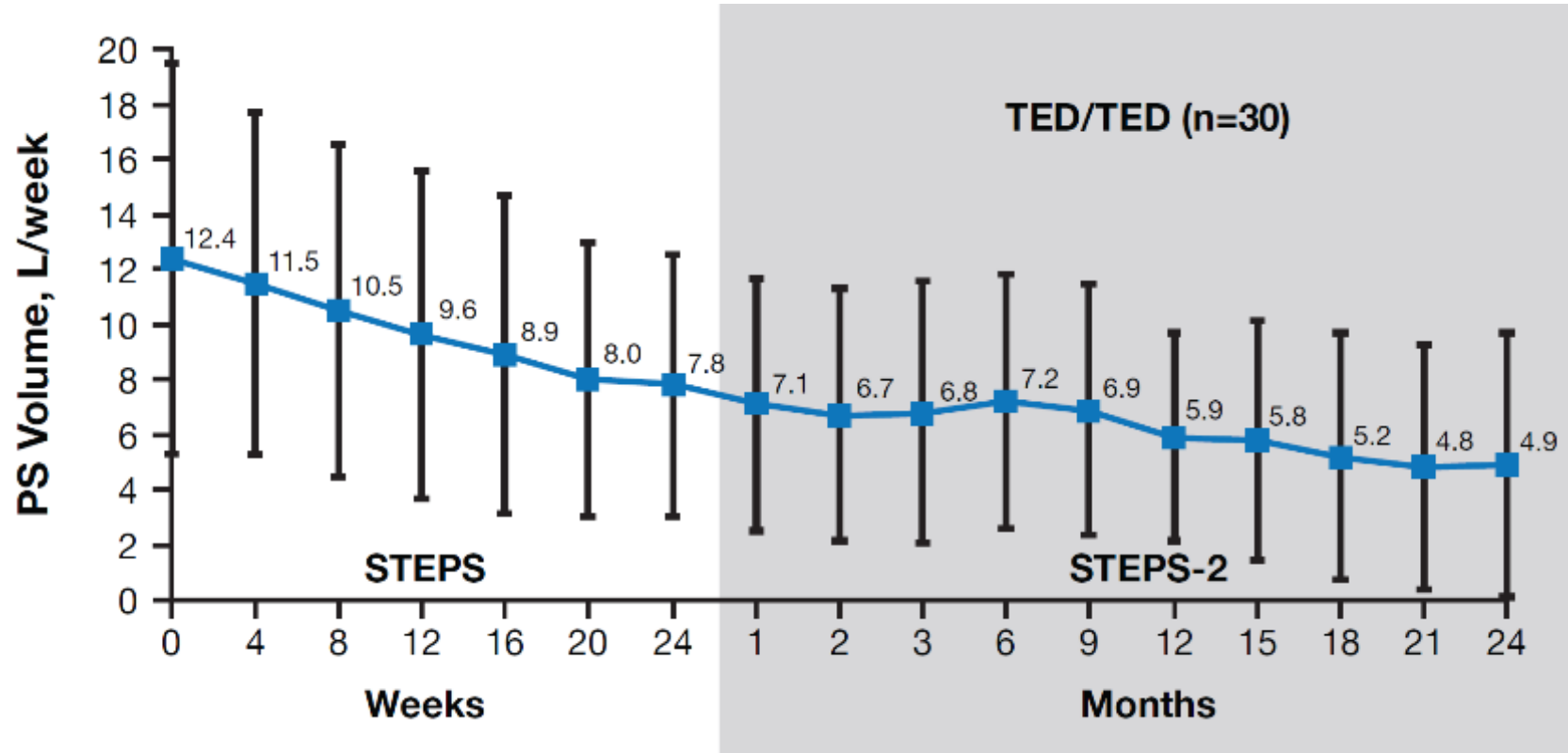


*p≤0.05; **p≤0.01; ***p≤0.001 vs placebo

Baseline PS volume: teduglutide=12.9 l/week; Placebo=13.2 l/week; Both groups, n=43 at baseline, n=39 at Week 24

Jeppesen et al. *Gastroenterology* 2012;143(6):1473–1481

Réduction moyenne du volume de la NP



Réduction progressive du volume de NPAD

*30/37 TED/TED patients who completed the 24-month study
BL, baseline

Contre-indications du traitement

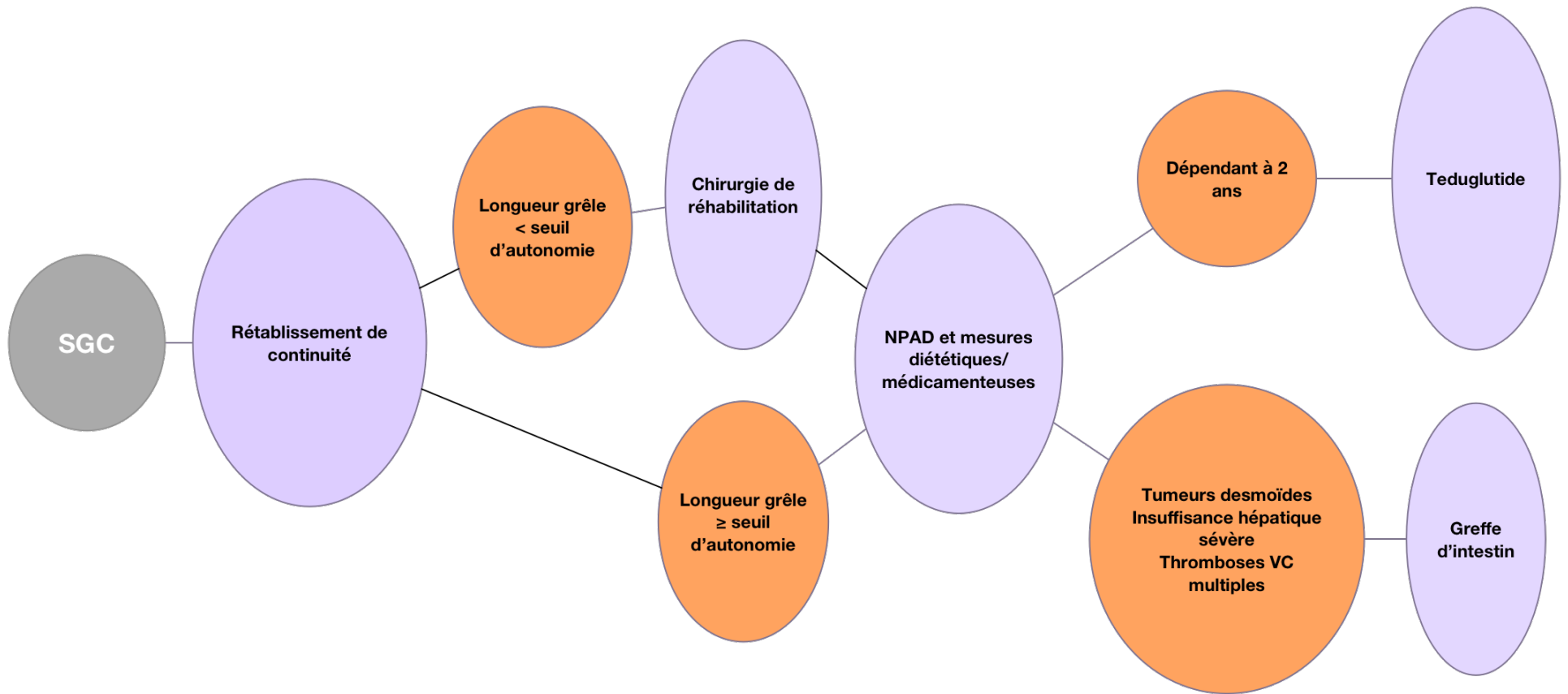
Contre-indications

- *Cancer comme cause de l'insuffisance intestinale*
- *ATCD de cancer au cours des 5 dernières années*

Prudence

- *Traitement oral concomittant avec un index thérapeutique étroit*
- *Polypes coliques: coloscopie au moins tous les deux ans*
- *Pathologies pancréatiques*
- *Insuffisance cardiaque*
- *SGC en phase précoce*

Proposition de stratégie



Conclusions - Perspectives

- Prise en charge précoce des patients dans un centre expert prenant en compte tous les aspects médico-chirurgicaux de l'insuffisance intestinale
 - **Mettre en place les traitements disponibles comme l' agoniste du GLP2**
 - ✓ Valider l'indication
 - ✓ Débuter le traitement
 - ✓ Assurer le suivi car monitoring complexe pour l'adaptation « en temps réel » de la nutrition parentérale +++
- Améliorer la connaissance et la reconnaissance de cette maladie rare
 - **Reconnaissance sur site ORPHANET : ORPHA104008**
 - **Mais pas de code spécifique PMSI**
- Mettre en place un meilleur maillage pour les patients avec SGC
 - **Importance d'un registre**
 - **Nécessité de centres experts**

SGC : approche multidisciplinaire autour du patient

Médecin



Infirmière



Pharmacien

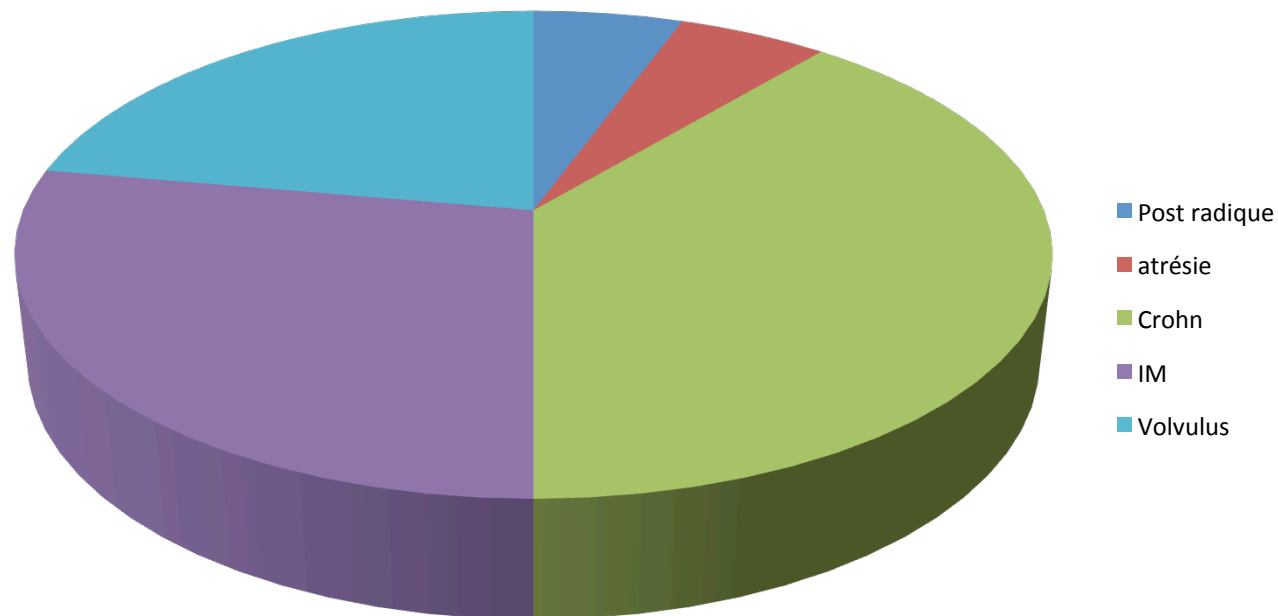


Diététicien



Suivi à Beaujon

- Sur 21 malades bilantés
 - 18 inclus / 2 découvertes de cancer/1 refus de tt après bilan
 - âge moyen: 51 ans (23-78 ans)
 - 1 arrêt pour effet secondaire à 5 mois
 - Durée moyenne de traitement : 11,5 mois(+/- 6)



Résultats Beaujon

Sur 20 patients avec traitement en cours en juin 2016

Durée moyenne de traitement : 11,5 mois
Durée médiane de traitement : 6 mois (+/-20)

- Réduction du volume de la NP
 - moyenne: 43%
 - Médiane : 25% (+/- 44)

- Réduction des kCal perfusées
 - Moyenne : 51%
 - Médiane : 47% (+/- 45)