

Post-DDW 2025

Pédiatrie

Microbiote

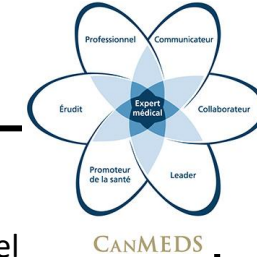
JESSICA BRETON, MD, FRCPC, MSTR
GASTROENTÉROLOGUE PÉDIATRE



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Université 
de Montréal

Compétences CanMEDS



X	Expert médical (En tant qu'experts médicaux, les médecins assument tous les rôles CanMEDS et s'appuient sur leur savoir médical, leurs compétences cliniques et leurs attitudes professionnelles pour dispenser des soins de grande qualité et sécuritaires centrés sur les besoins du patient. Pivot du référentiel CanMEDS, le rôle d'expert médical définit le champ de pratique clinique des médecins .)
	Communicateur (En tant que communicateurs, les médecins développent des relations professionnelles avec le patient et ses proches ce qui permet l'échange d'informations essentielles à la prestation de soins de qualité.)
	Collaborateur (En tant que collaborateurs, les médecins travaillent efficacement avec d'autres professionnels de la santé pour prodiguer des soins sécuritaires et de grande qualité centrés sur les besoins du patient.)
X	Leader (En tant que leaders, les médecins veillent à assurer l'excellence des soins, à titre de cliniciens, d'administrateurs, d'érudits ou d'enseignants et contribuent ainsi, avec d'autres intervenants, à l'évolution d'un système de santé de grande qualité.)
X	Promoteur de santé (En tant que promoteurs de la santé, les médecins mettent à profit leur expertise et leur influence en oeuvrant avec des collectivités ou des populations de patients en vue d'améliorer la santé. Ils collaborent avec ceux qu'ils servent afin d'établir et de comprendre leurs besoins, d'être si nécessaire leur porte-parole, et de soutenir l'allocation des ressources permettant de procéder à un changement.)
X	Érudit (En tant qu'érudits, les médecins font preuve d'un engagement constant envers l'excellence dans la pratique médicale par un processus de formation continue, en enseignant à des tiers, en évaluant les données probantes et en contribuant à l'avancement de la science.)
	Professionnel (En tant que professionnels, les médecins ont le devoir de promouvoir et de protéger la santé et le bien-être d'autrui, tant sur le plan individuel que collectif. Ils doivent exercer leur profession selon les normes médicales actuelles, en respectant les codes de conduite quant aux comportements qui sont exigés d'eux, tout en étant responsables envers la profession et la société. De plus, les médecins contribuent à l'autoréglementation de la profession et voient au maintien de leur santé.)

Conflits d'intérêts potentiels: aucun

Nature des relations	Nom de l'organisation à but lucratif ou sans but lucratif
Les paiements directs incluant les honoraires	
La participation à des comités consultatifs ou des bureaux de conférenciers	
Le financement de subventions ou d'essais cliniques	
Les brevets sur un médicament, un produit ou un appareil	
Tout autre investissement ou toute autre relation qu'un participant raisonnable et bien informé pourrait considérer comme un facteur d'influence sur le contenu de l'activité éducative	

Agenda

Pédiatrie

- ▶ Maladie inflammatoire de l'intestin
- ▶ Oesophagite eosinophilique
- ▶ Hépatologie

Microbiome

- ▶ Obésité
- ▶ Maladie inflammatoire de l'intestin



Maladie inflammatoire de l'intestin

Imagerie médicale

Intestinal Ultra-sound in Pediatric IBD

Dr. Hien Huynh, Pediatric Gastroenterology, Stollery Children's hospital

Échographie intestinale (EI) en MII pédiatrique

✓ Avantages

- **Non invasive**, sans radiation → idéale pour l'enfant
- **Accessible**, rapide, peu coûteuse
- Bonne **corrélation avec l'activité clinique, biologique et endoscopique**
- Utilisable pour **le diagnostic, le suivi, la réponse au traitement** (y compris *transmural healing*)



Précis



Non-invasif



Dynamique

Signes échographiques utiles

- Épaisseur pariétale intestinale (EPI/BWT)
- Stratification des couches
- Hypervascularisation (Doppler couleur)
- Échostructure de la graisse mésentérique

Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement

Johan F. K. F. Ilvemark,^{a,*} Tawnya Hansen,^b Thomas M. Goodsall, Jakob B. Seidelin,^a Heba Al-Farhan,^e Mariangela Allocca,^{f,g} Jakob Begun,^{h,*} Robert V. Bryant,ⁱ Dan Carter,^j Britt Christensen, Marla C. Dubinsky,^l Krisztina B. Gecse,^m Torsten Kucharzik,ⁿ Cat Christian Maaser,^p Giovanni Maconi,^q Kim Nylund,^{r,s} Carolina Pa Stephanie R. Wilson,^u Kerri Novak,^{o,*} Rune Wilkens,^{v,w,*}; on be the International Bowel Ultrasound [IBUS] Group



3.6. Adults vs. paediatric population

- 3.6.1.

The remission/response statements for Crohn's disease may be used in both adult and paediatric populations. [InA. 2, Unc. 1, App. 14]
- 3.6.2.

The remission/response statements for ulcerative colitis may be used in both adult and paediatric populations. [InA. 2, Unc. 2, App. 12]

There was only one paediatrician involved in our RAND/UCLA process. However, based on the limited available evidence from paediatric studies presented throughout this article [Supplementary Table 3],^{56,59,61,88,92,93} we find that our recommendations may be used in both populations. Future studies are needed to validate or refute this assumption.

3.4.2. Transmural remission, definition, and timing of assessment in Crohn's disease

- 3.4.2.1.

Transmural remission of the small and large bowel is defined by bowel wall thickness ≤ 3 mm with normal/0 colour Doppler signal. [InA. 0, Unc. 1, App. 17]
- 3.4.2.2.

In some patients, sigmoid colon may contain an enlarged muscularis propria [outer hypoechoic layer typical in diverticular disease], allowing for bowel wall thickness up to 4 mm without resembling active inflammation. [InA. 3, Unc. 1, App. 13]

3.5.2. Transr assessment in

- 3.5.2.1.
- 3.5.2.2.

EPI chez l'enfant en bonne santé

Segment intestinal	Tranche d'âge	Épaisseur normale (mm)
Intestin grêle	0–4 ans	0,8 – 1,9 mm
	5–9 ans	0,8 – 1,9 mm
	10–14 ans	0,8 – 2,0 mm
	15–18 ans	1,0 – 2,2 mm
Côlon	0–4 ans	1,0 – 1,9 mm
	5–9 ans	1,0 – 2,1 mm
	10–14 ans	1,0 – 2,2 mm
	15–18 ans	1,2 – 2,5 mm



Artificial intelligence-assisted approach to assessing bowel wall thickness in pediatric inflammatory bowel disease using intestinal ultrasound images

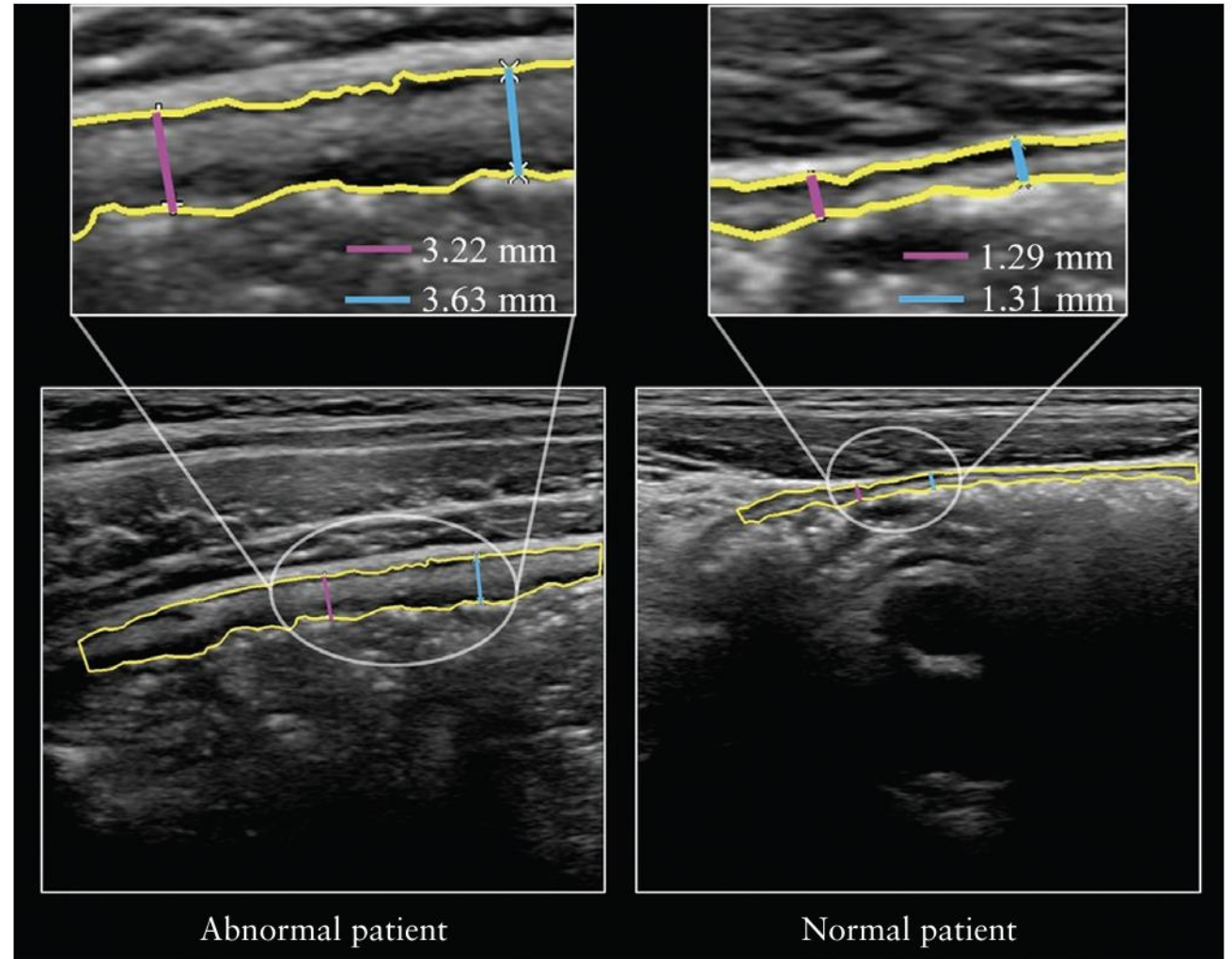
Logiraj Kumaralingam¹, Kenneth Le May², Van Bao Dang¹, Javaneh Alavi¹, Hien Q. Huynh^{2,*} , Lawrence H. Le^{1,*}

Objective: To develop a fully-automated and justifiable approach for BWT measurements in IUS images to classify patients as abnormal or normal.

IUS Abnormal vs. Normal

Gold-standard Measurements:

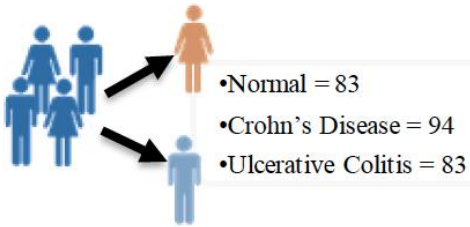
- Experienced clinician trained in IUS
- Terminal ileum, cecum, ascending, transverse, descending and sigmoid colons
- At least 2 measurements from both proximal and distal sections except for cecum
- Classification validated by:
 - Colonoscopy
 - MRE



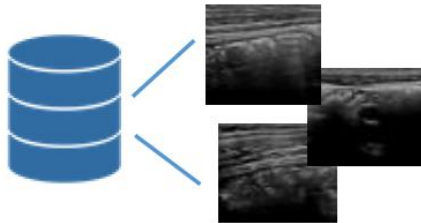
Dataset & Methodology

Single centre: Stollery Children's Hospital, Edmonton

Pediatric Patients



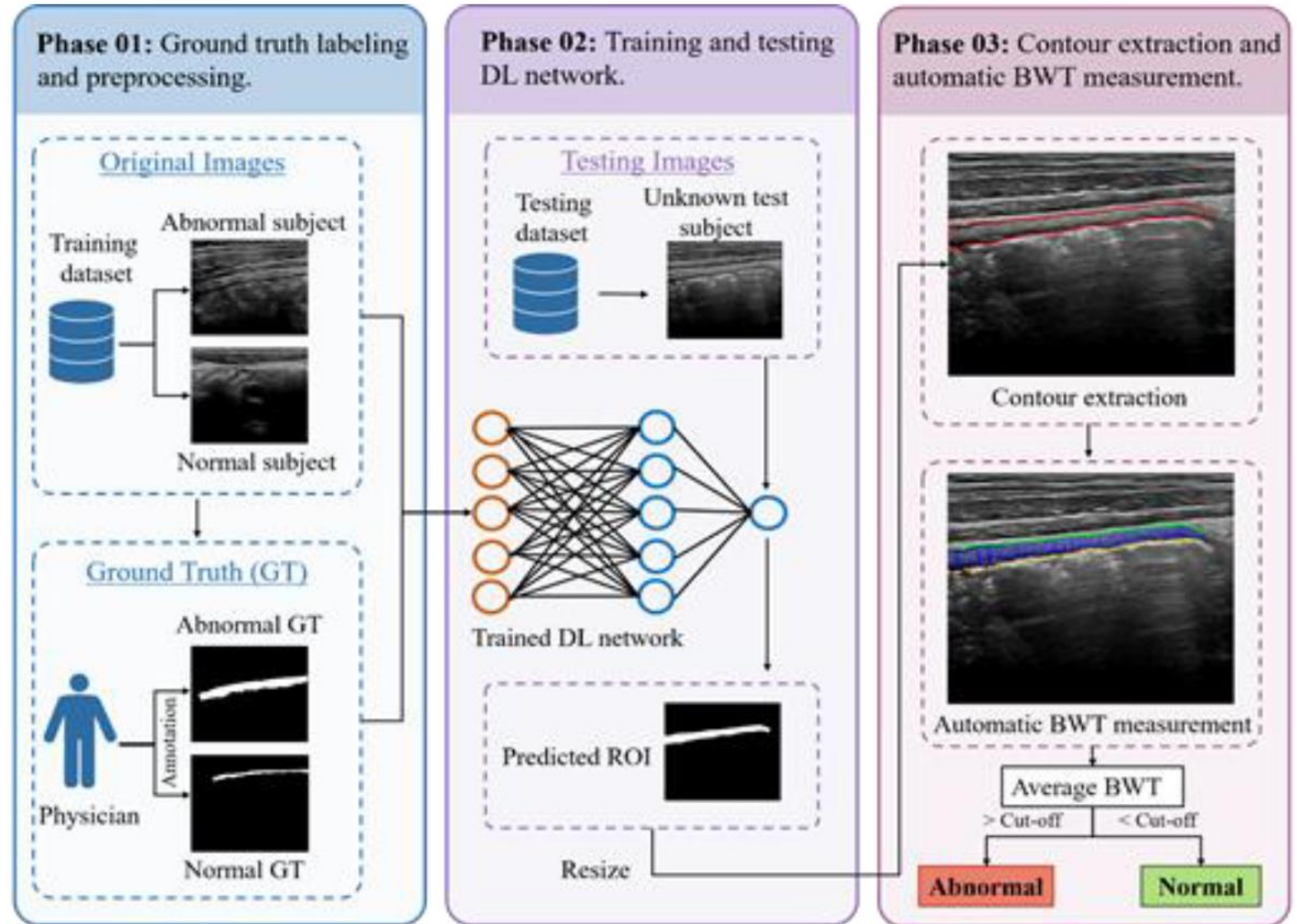
Collected Dataset



Total # of IUS Images = 4565

IUS image Acquisition

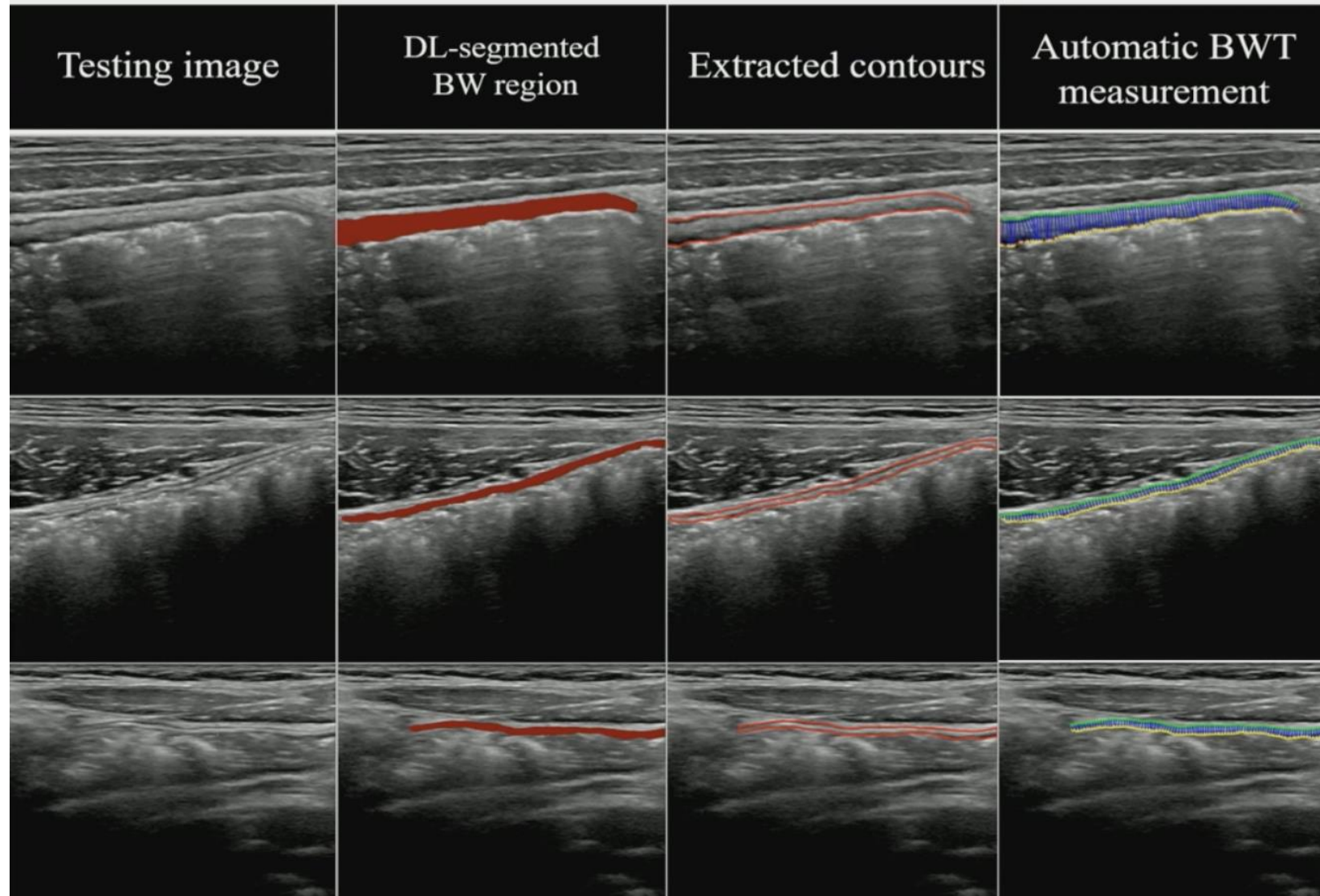
- Ultrasound Philips Epiq5 machine using linear L12-5 probe.



Results

Segmentation Performance:

- The AI network accurately identified the bowel region
- **86% of predicted bowel region pixels** matched the ground truth annotations



Results

- Statistical BWT Analysis (Testing images = 3953)

	Manual Measurements (mm)	Automated Measurements (mm)
Abnormal	3.05 [2.49-4.01]	3.18 [2.54-4.12]
Normal	1.30 [1.12-1.52]	1.19 [0.97-1.48]
ICC : 0.942 (95% CI: 0.938-0.946) R ² value : 0.89 (indicating high agreement)		

- Sensitivity Analysis of Average BWT Across Various Cut-Offs



Optimal cut-off: 2mm
Distinguishing abnormal and
normal cases with
highest >90% sens and spec.



Oeosophagite eosinophilique

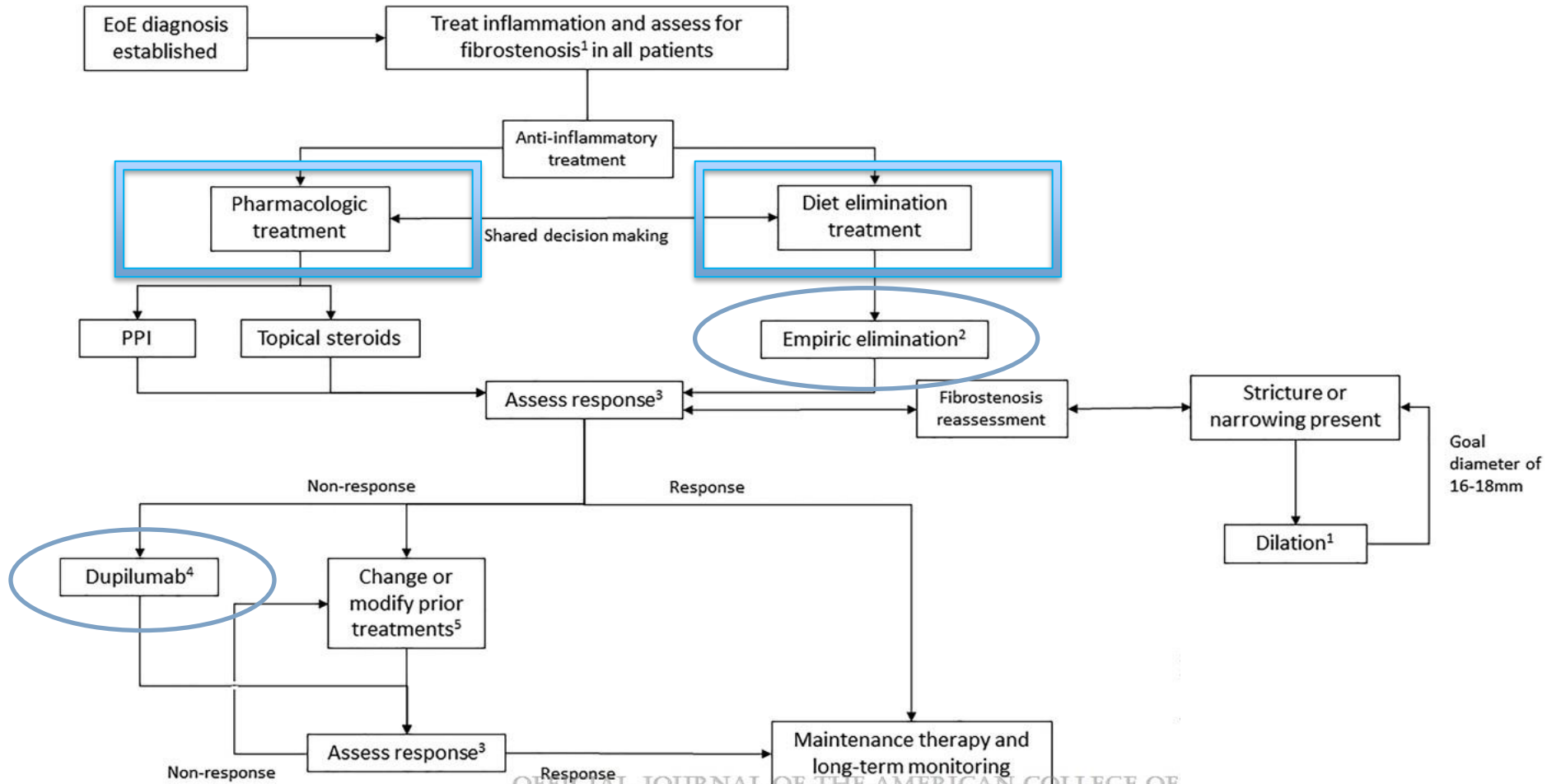
Mise au point sur les traitements

1. Dr Amanda Muir, Pediatric gastroenterology, Children's Hospital of Philadelphia
2. Dr Mirna Chehade, Pediatric gastroenterology, Mount Sinai Center

Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis

Evan S. Dellon, MD MPH FACG; Amanda B. Muir, MD; David A. Katzka, MD FACP; Shailja C. Shah, MD MPH; Bryan G. Sauer, MD MSc FACP; Seema S. Aceves, MD PhD; Glenn T. Furuta, MD; Nirmala Gonsalves, MD FACP; Ikuo Hirano, MD FACP

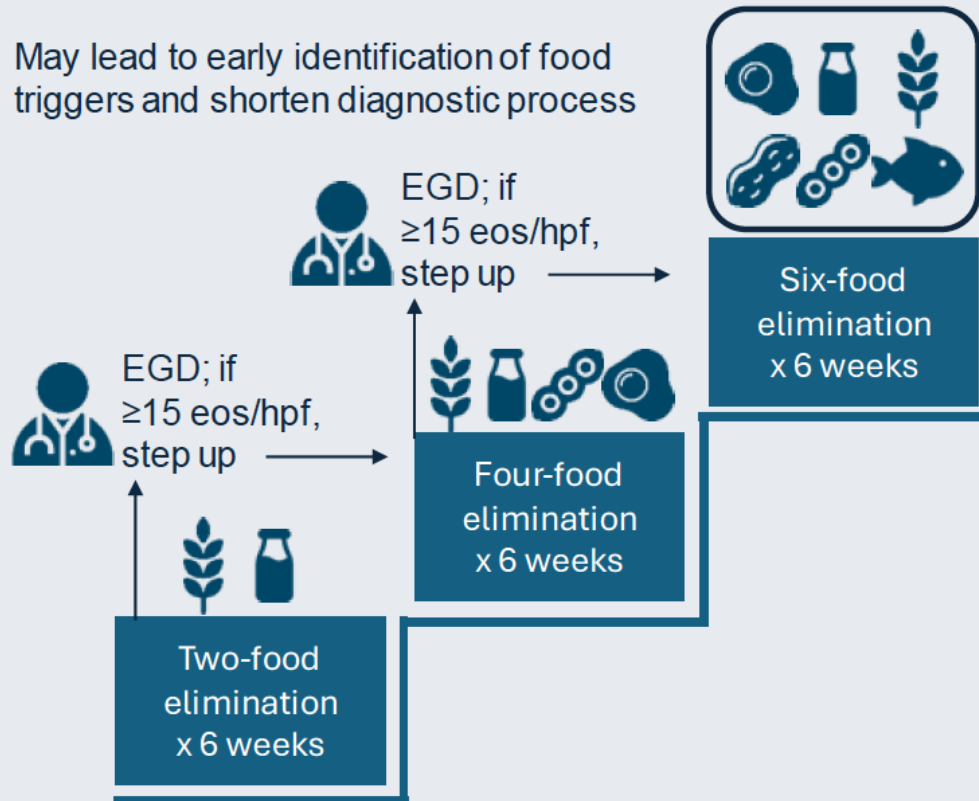
The American Journal of Gastroenterology, January 2025



Éviction alimentaire : en éliminer plus, est-ce mieux ?

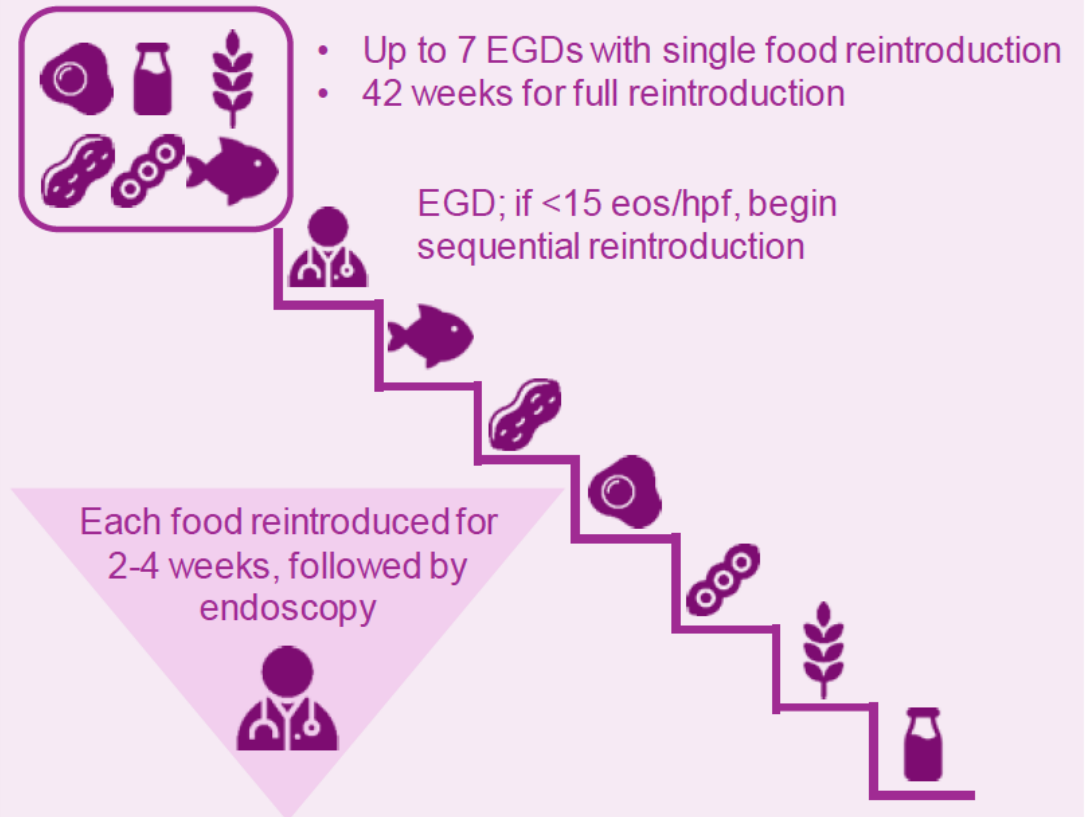
Step-Up Elimination Diet

- May lead to early identification of food triggers and shorten diagnostic process



Step-Down Six-Food Elimination Diet

- Up to 7 EGDs with single food reintroduction
- 42 weeks for full reintroduction

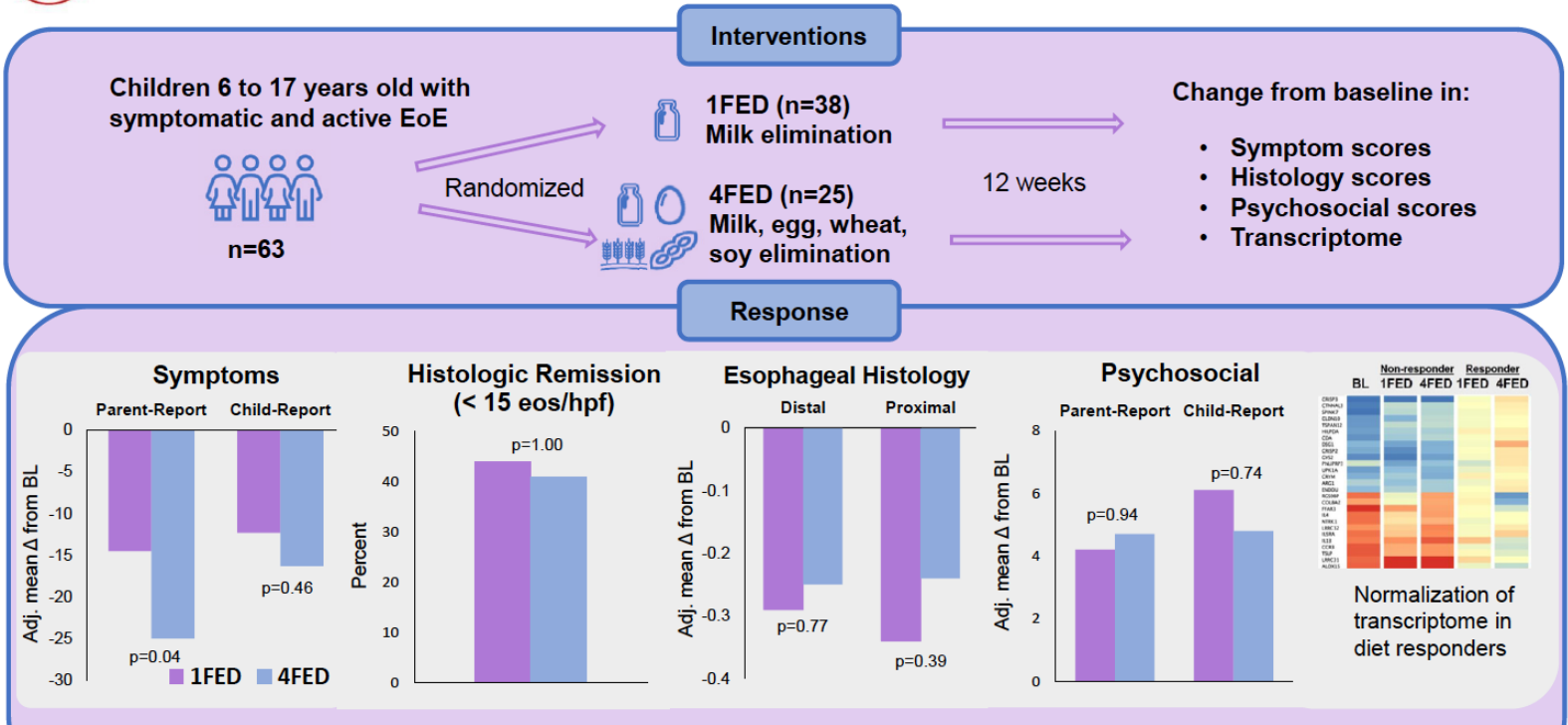


Randomized Clinical Trial for Diet Therapy

1FED and 4FED Have Similar Remission Rates



1-Food versus 4-Food Elimination Diet for Pediatric Eosinophilic Esophagitis:
A Multi-site Randomized Trial



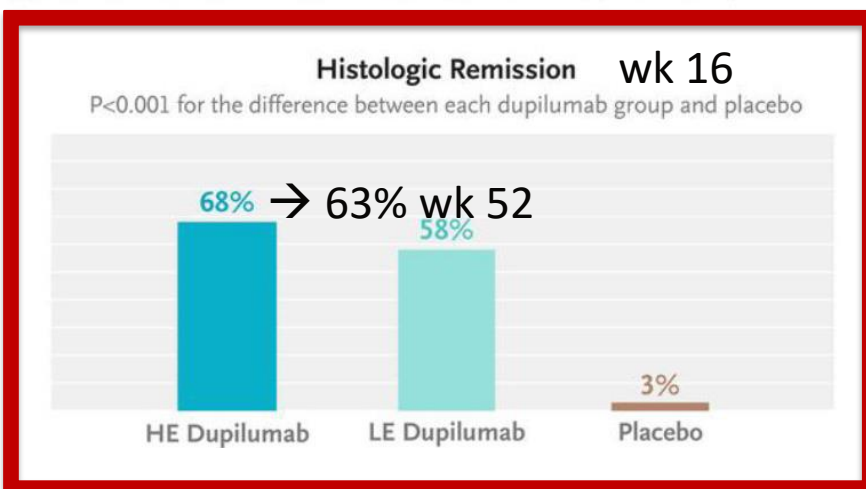
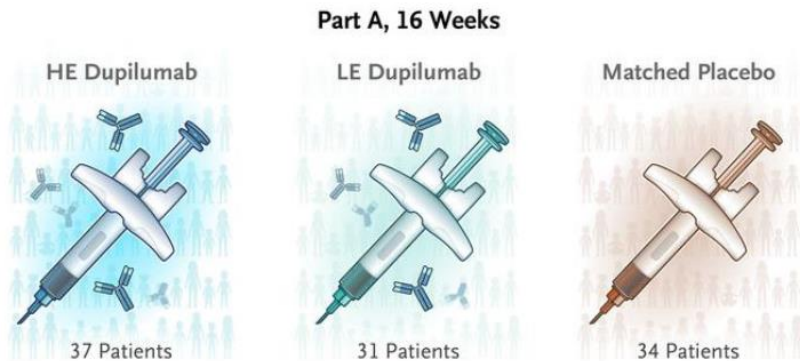
	1 FED	4 FED	Difference
Remission (<15 eos/hpf)	44% (27-62)	41% (18-67)	3%

Biologiques en pédiatrie – Dupilumab (anti-IL-4R α)

CA Santé Canada

- Approuvé pour **les enfants âgés ≥ 1 an, ≥ 15 kg** (après échec aux IPP)
- Approbation : Septembre 2024

EoE Kids Trial



Objectifs secondaires :

Mesures histologiques :

- Nb max d'éosinophiles intraépithéliaux
- Scores de grade et de stade selon le système **EoE-HSS** (Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System)

Mesures endoscopiques :

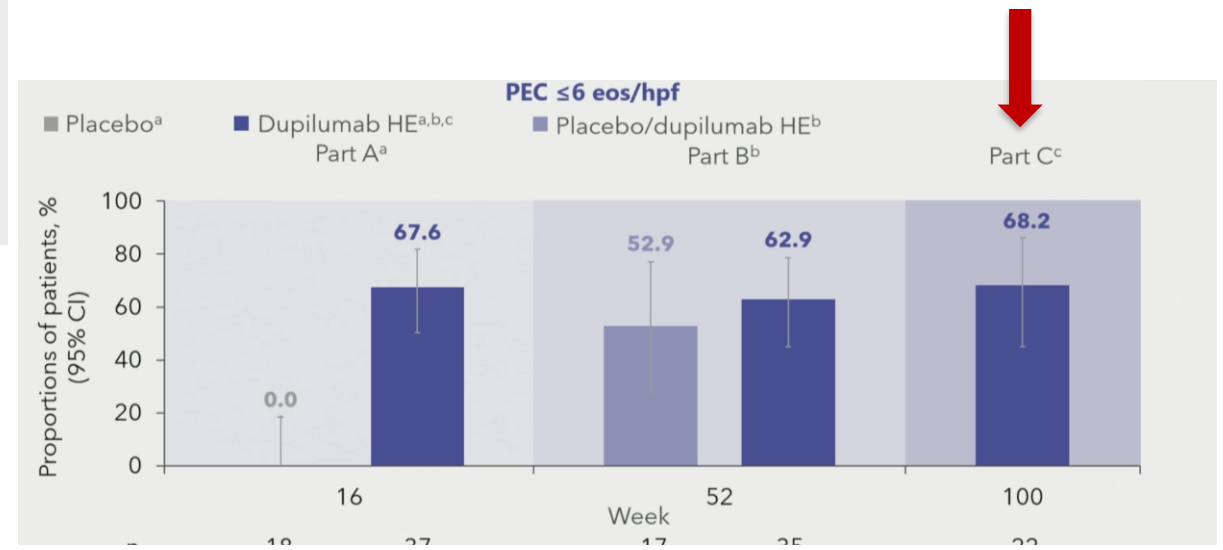
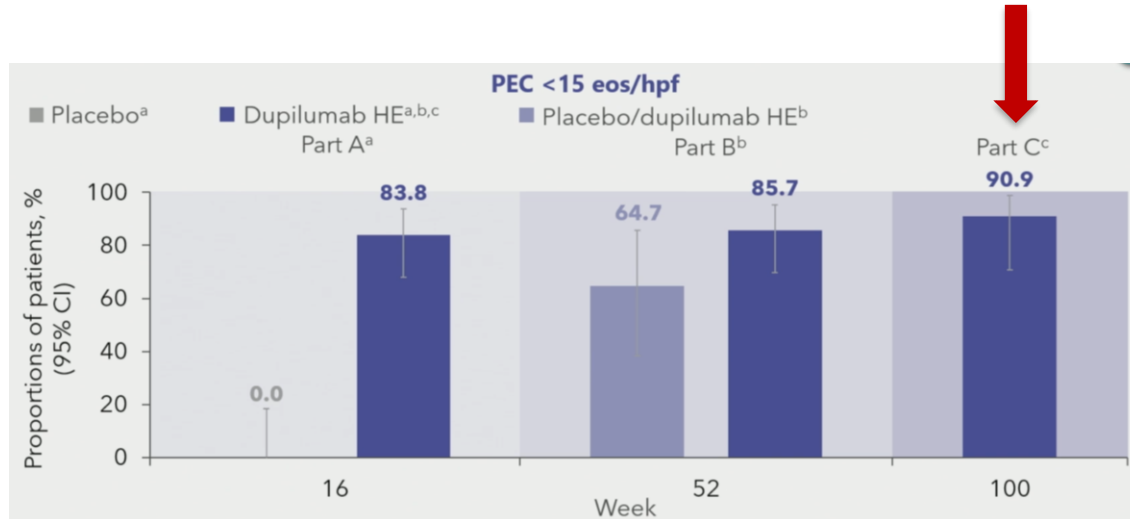
- Score total **EREFS**
- **Transcriptomique**
- **Événements indésirables** : Réactions au site d'injection

Chehade, NEJM, 2024

Biologiques en pédiatrie – Dupilumab (anti-IL-4R α)

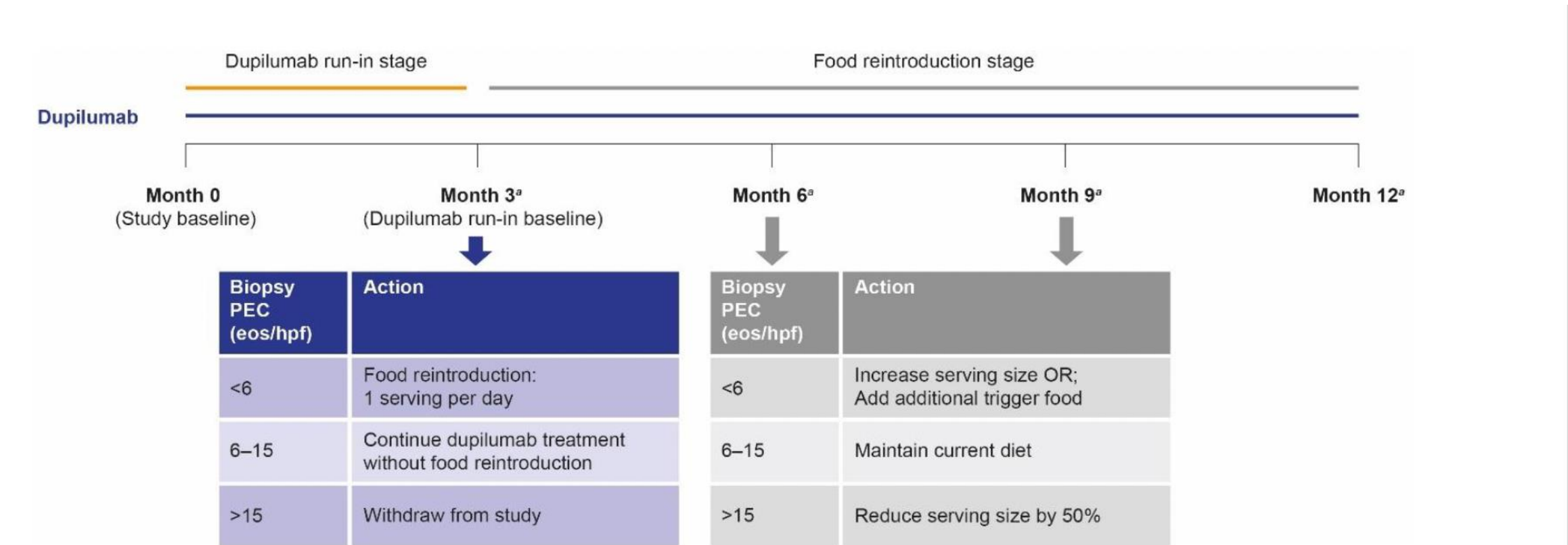
CA Santé Canada

- Approuvé pour les **enfants âgés ≥ 1 an, ≥ 15 kg** (après échec aux IPP)
- Approbation : Septembre 2024



Chehade, DDW, 2025

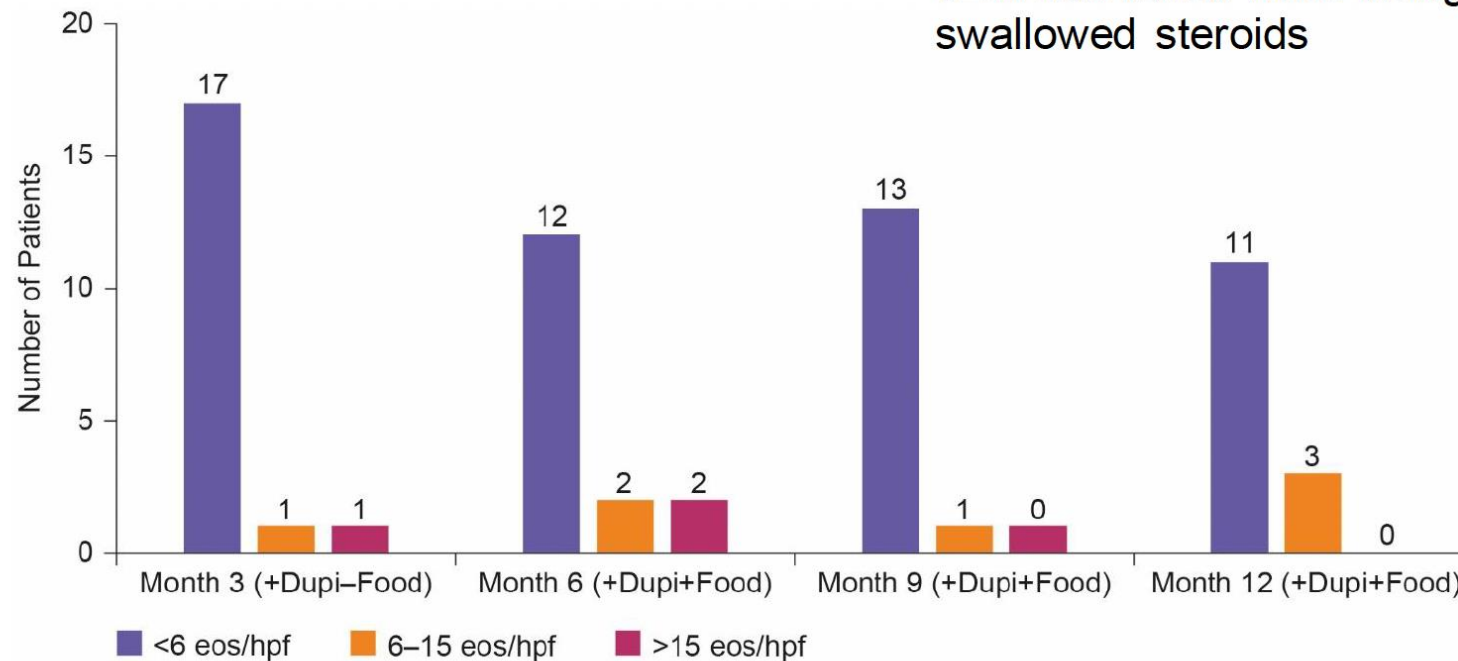
Dupilumab: Réintroduction des aliments après éviction, possible?



Wolfset...Spergelet al, unpublished
Slide courtesy of Amanda Muir

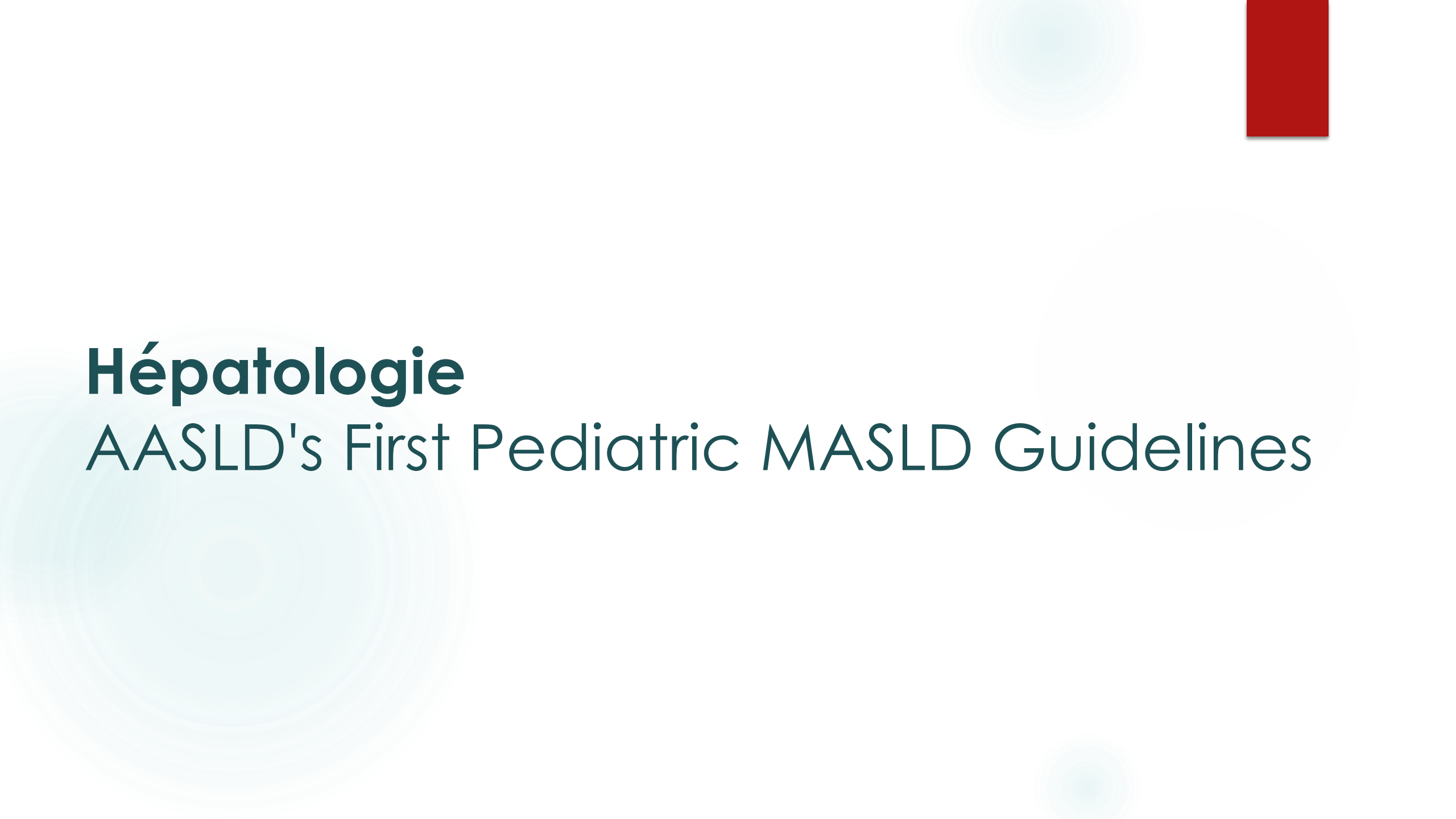
Dupilumab: Réintroduction des aliments après éviction, possible?

- 95% of these patients had previously failed to reintroduce trigger foods while using PPIs
- 52% had failed while using swallowed steroids



Wolfset...Spergelet al, unpublished

Slide courtesy of Amanda Muir



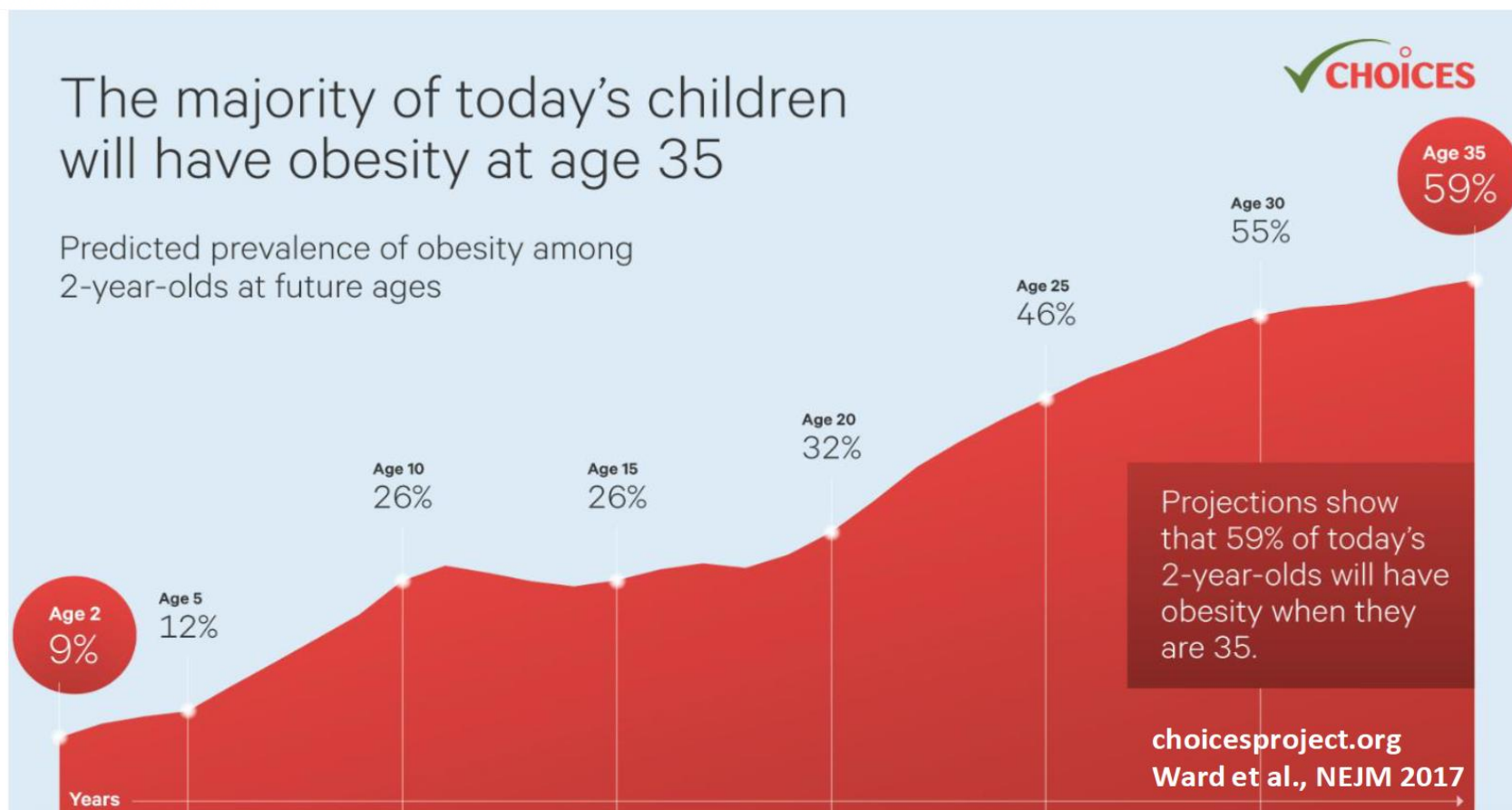
Hépatologie

AASLD's First Pediatric MASLD Guidelines

ORIGINAL ARTICLE

Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood

Zachary J. Ward, M.P.H., Michael W. Long, Sc.D., Stephen C. Resch, Ph.D.,
Catherine M. Giles, M.P.H., Angie L. Cradock, Sc.D.,
and Steven L. Gortmaker, Ph.D.



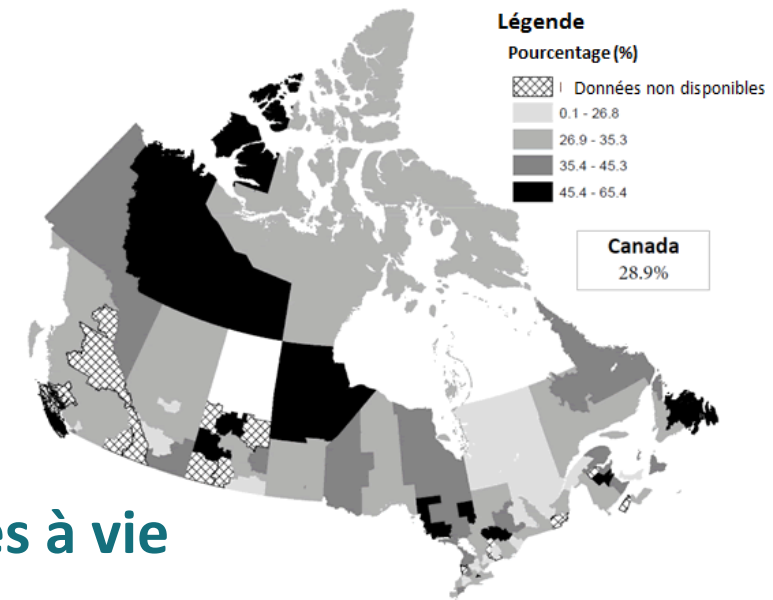
Obésité pédiatrique & MASLD: une crise de santé publique

CA Taux nationaux pédiatrique (surpoids & obésité)

- Enfants (4-11 ans) : 25%
- Enfants et adolescents (12-17ans) : 33%

Obésité Canada vs États-Unis (enfants 3–19 ans) :

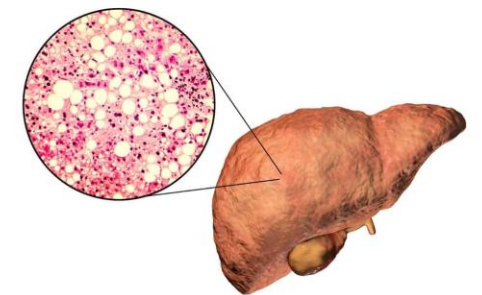
CA 13,0 % vs US 17,5 %



L'obésité précoce → maladies métaboliques à vie

Maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD)

- MASLD = 1^{re} cause de maladie hépatique chronique chez l'enfant
- Prévalence adolescents (12–17 ans) : 23,8 % (us)
 - **Si obésité** : Jusqu'à **38 %**
- Dépister les enfants à risque > 9ans (obésité + ≥ 1 facteur métabolique)



AASLD Pediatric MASLD Guidelines (2025)– Points clés

Critères diagnostiques

- **Stéatose hépatique** confirmée par imagerie ou histologie **ET ≥ 1 facteur de risque métabolique** (*indépendamment de l'élévation des enzymes hépatiques*)
- *Biopsie hépatique* : Réservée en cas d'incertitude diagnostique ou avant l'instauration de tx hépatotoxiques

Approche thérapeutique

- **1ère ligne**: Changements du mode de vie : alimentation, exercice, perte de poids
- **Pharmacothérapie (cas sélectionnés)** :
 - Vitamine E** : peut être utilisée en cas de fibrose avancée
 - Metformine** : non recommandée en raison d'un manque d'efficacité
 - Agonistes des GLP-1** : efficacité encore non démontrée en pédiatrie
- **Chirurgie bariatrique** : obésité sévère (IMC ≥ 35 avec comorbidités, ou ≥ 40) + MASH / fibrose $\geq$ stade 2

Suivi et surveillance

- Suivi non invasif recommandé (ex. : Fibroscan, élastographie par résonance magnétique)

Microbiome

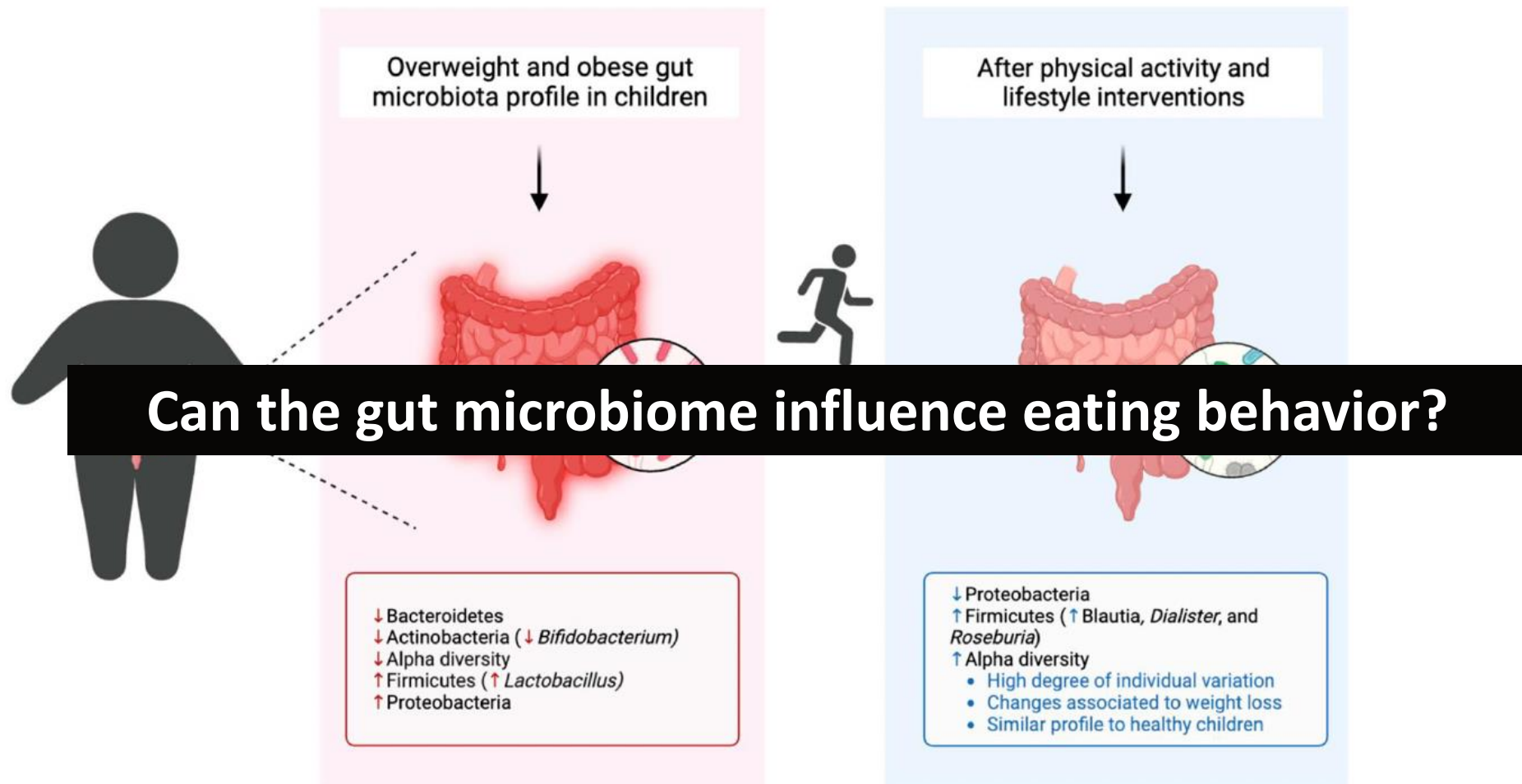
- Obésité
- Maladie inflammatoire de l'intestin

Obésité, signaux de satiété et le microbiome

Dr Yanjia Jason Zhang, MD PhD
Pediatric Gastroenterology
Boston Children's Hospital

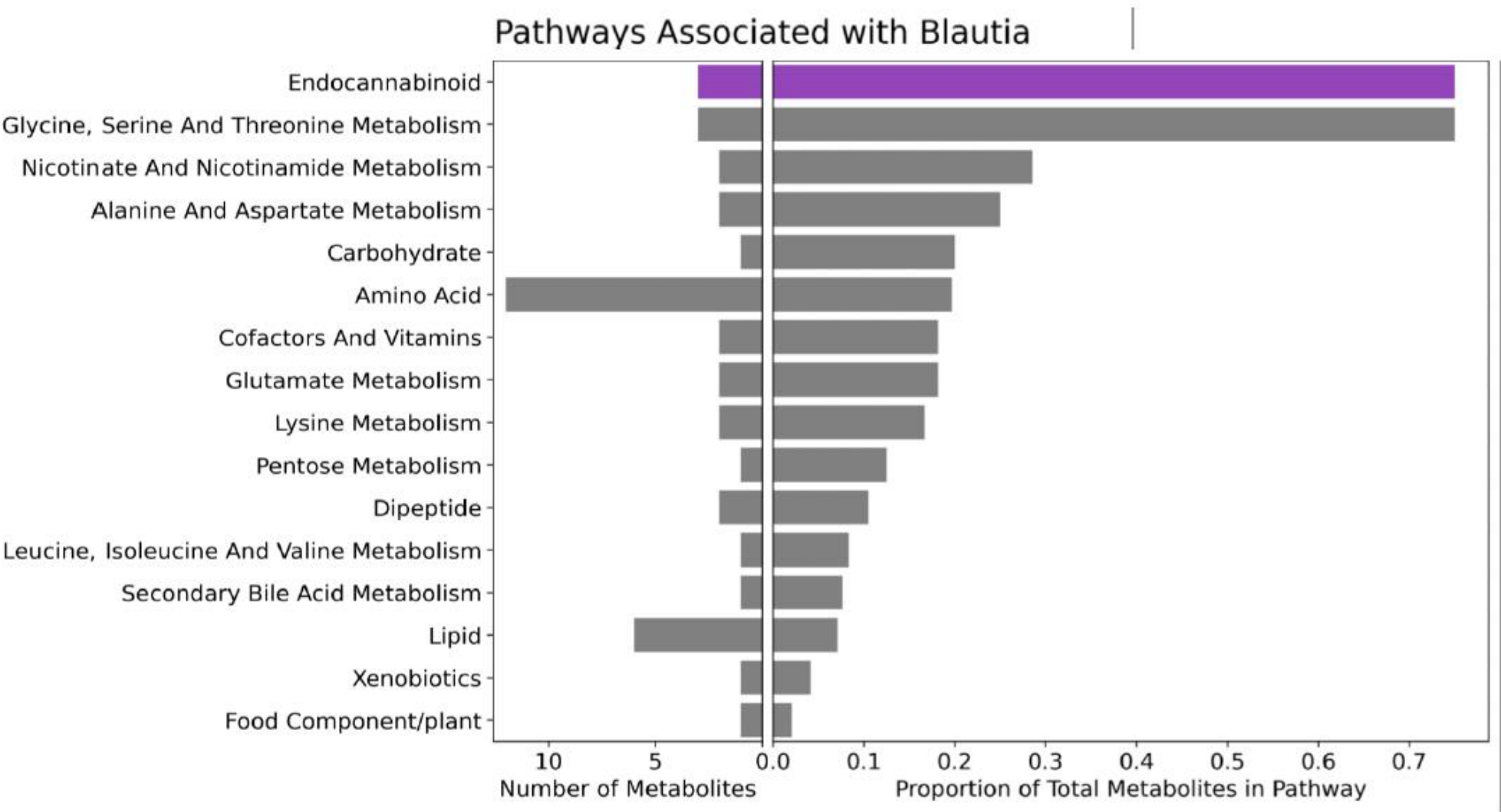
Gut microbiome and obesity

Microbes associated with leanness vs. obesity



Morgado et al., 2023

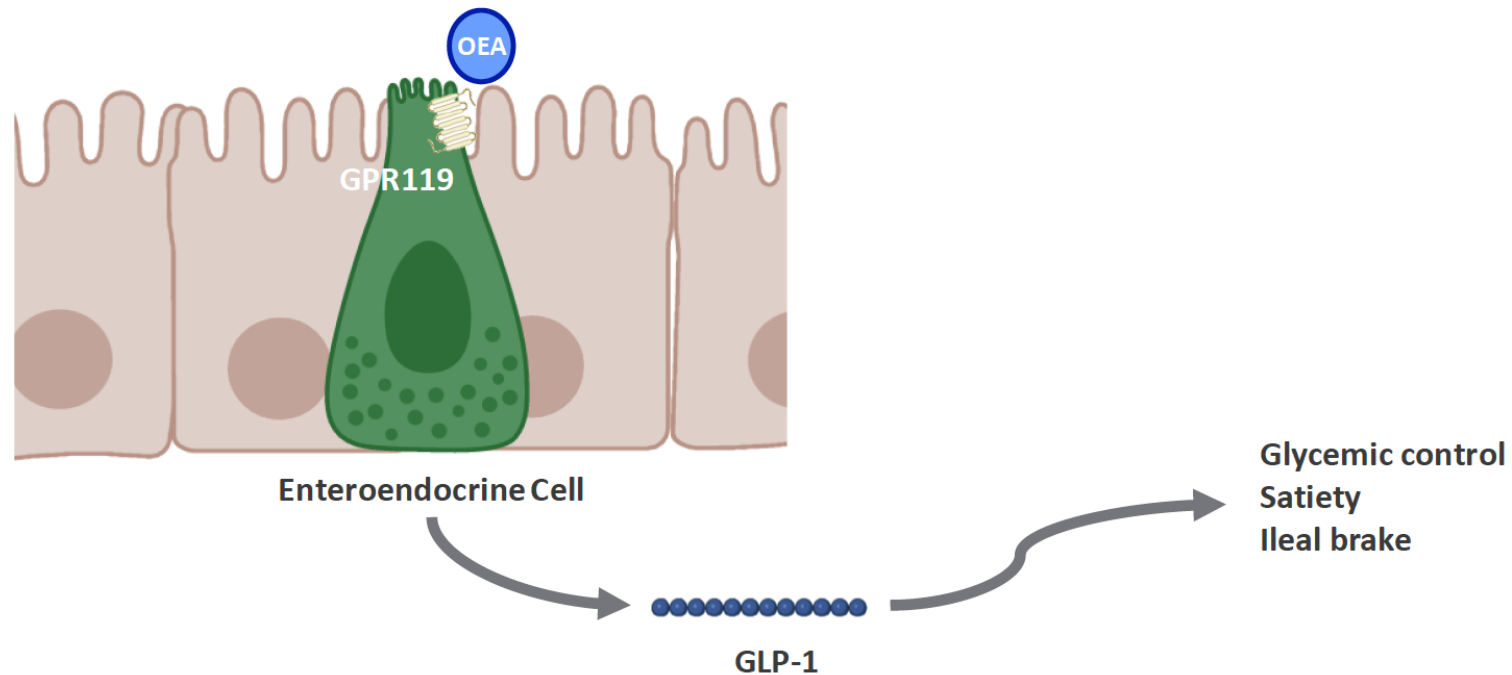
Microbiome signature associated with loss of control (LOC) eating



Blautia endocannabinoids (acyl amines): what is the function in the host?

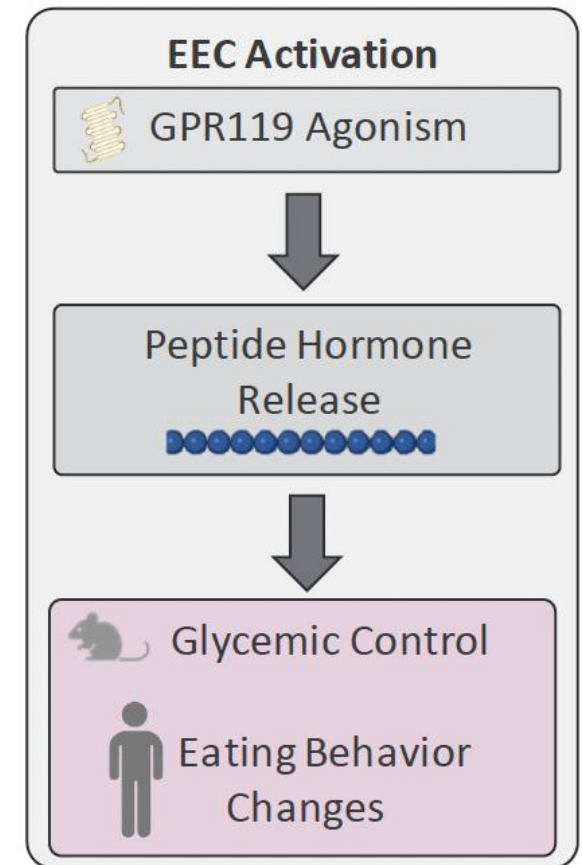
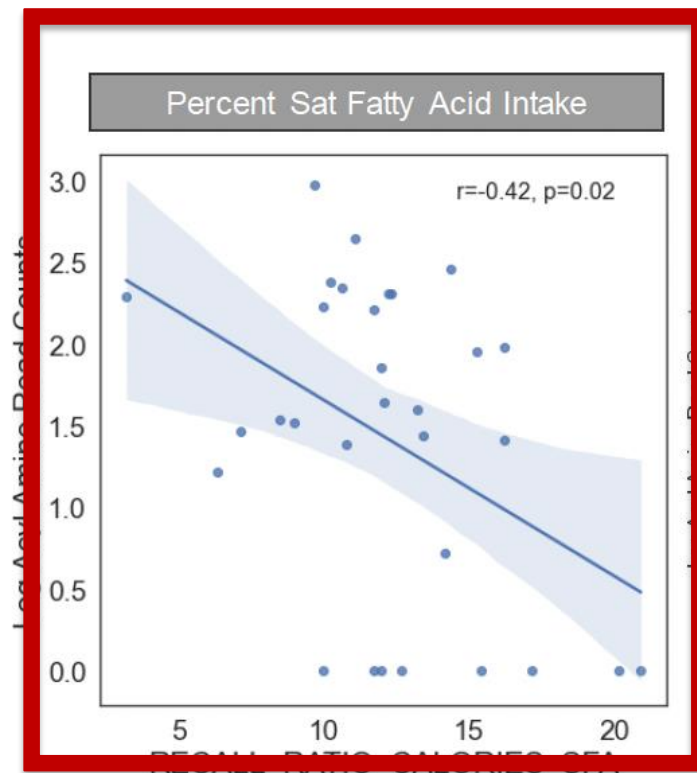
Endogenous endocannabinoids = Oleoylethanolamide (OEA)

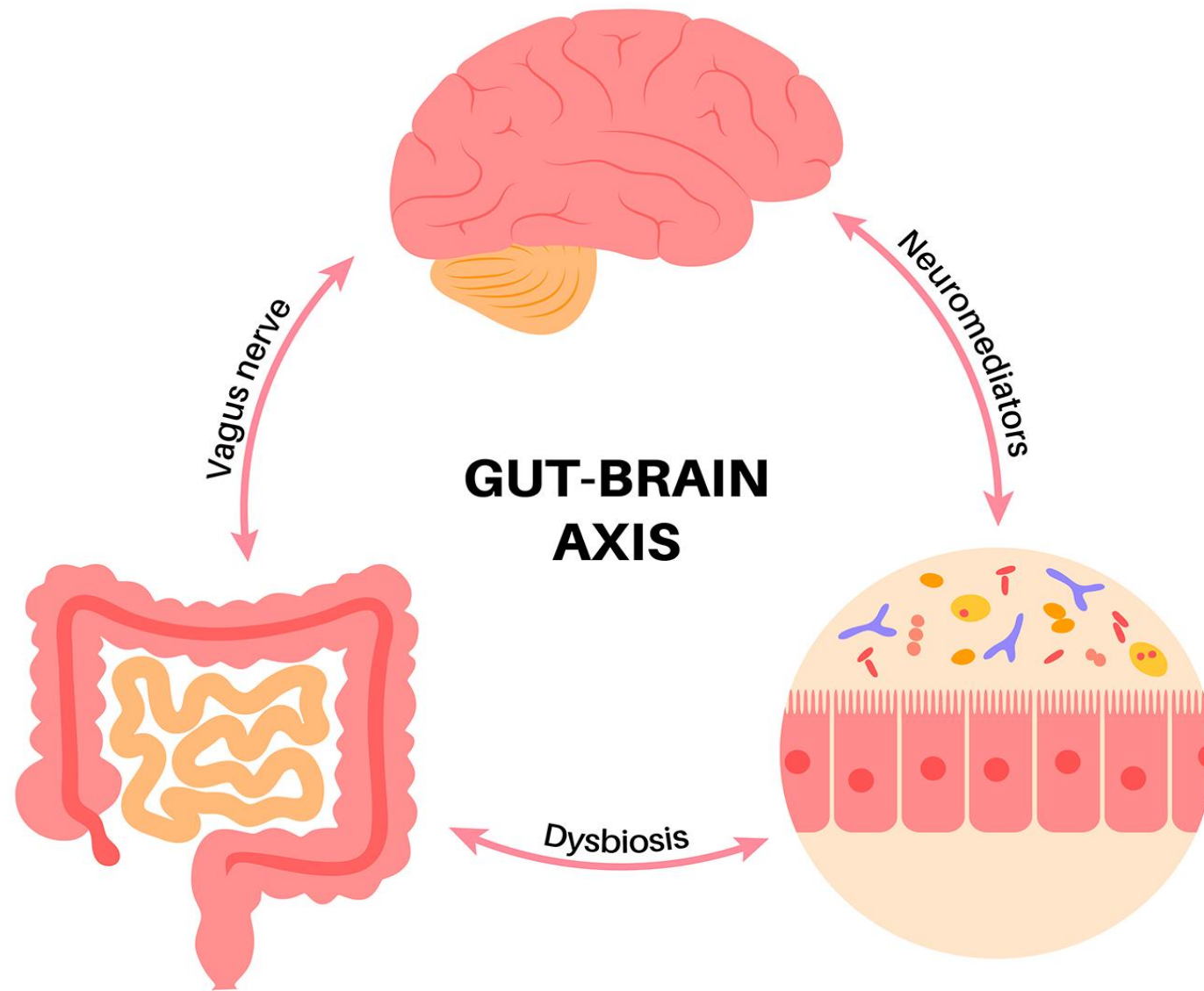
OEA (an acyl amine) signals satiety via GPR119 activation in the gut



Yanjia Jason Zhang, MD PhD

Bacterial Acyl Amines are associated with decreased fat intake





Microbiome et MII

Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiome in children with inflammatory bowel disease: A double-blind randomized controlled trial



TREATING IBD WITH INULIN (TII)

Jessica Breton*, Ceylan Tanes, Naomi Wilson, Kelly Kachelries, Kyle Bittinger, Robert N. Baldassano, Lindsey Albenberg

Dietary Fibers and IBD

- Diet is a modifiable risk factor with strong implications in IBD and clear therapeutic potential
- Dietary fibers and their fermentation products (SCFAs) show potential benefits in IBD
 - Butyrate: Key SCFA; major fuel for colonocytes, has anti-inflammatory effects
 - Low-fiber / Western diet linked to increased IBD risk and relapse
 - Dysbiosis in IBD: ↓ microbiota diversity, ↑ pathobionts, ↓ SCFA-producing bacteria/SCFAs

The challenge:



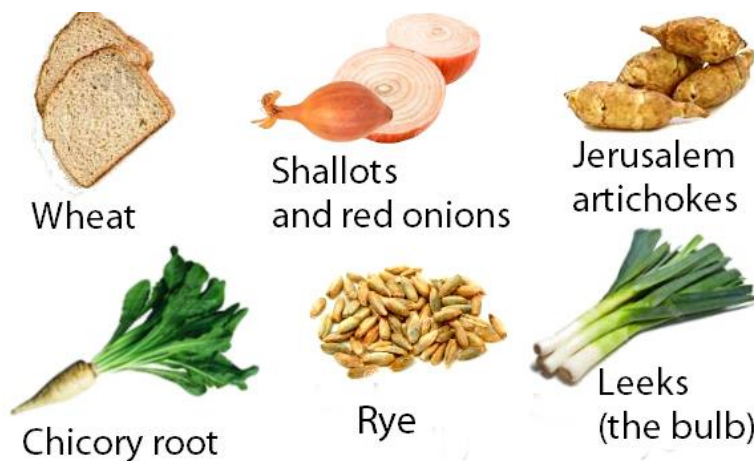
What about supplementing with a prebiotic fiber?

Tasteless, odorless and can be mixed with anything



Fiber Therapy in IBD – Inulin-Type Fructans

- Inulin-type fructans (inulin and fructo-oligosaccharide) are naturally occurring soluble fiber (chicory root, agave, artichokes)
- Prebiotic potential: Readily fermentable by gut microbiota → butyrate
- Current body of evidence is mixed and limited with some animal and human studies reporting conflicting results
- **Lack of clinical trial in pediatric IBD**



The Modulatory Effects of Oligofructose-Enriched Inulin on the Microbiome Profile of Children with IBD

- **Double-blind randomized controlled trial**

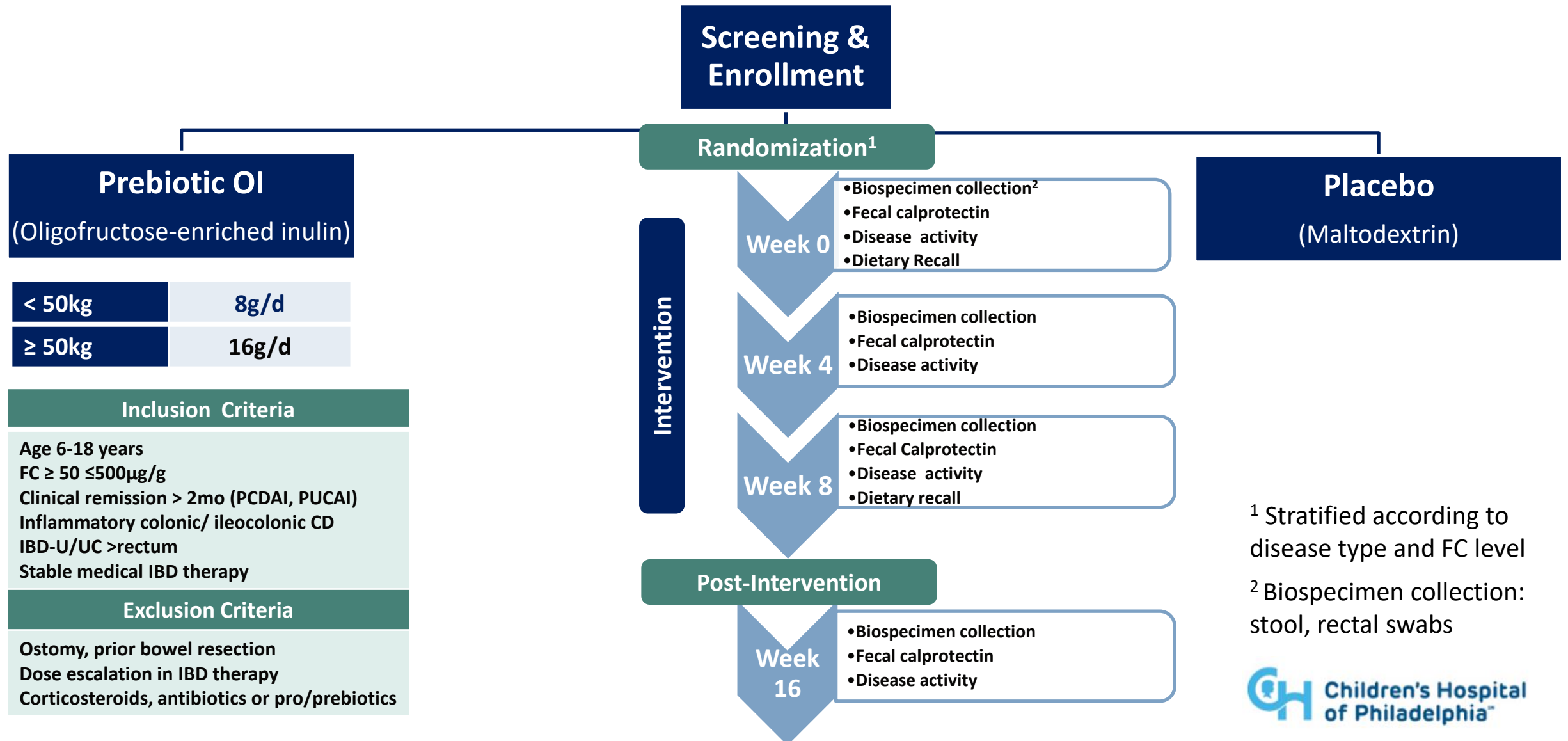
- Single center – Children's Hospital of Philadelphia



 Children's Hospital
of Philadelphia™

- To evaluate the microbiome and inflammatory modulating effects of a **2-month prebiotic fiber oligo-fructose inulin (OI) supplementation** in children with subclinical disease activity
- Hypothesis: OI enhances fiber-degrading/SCFA-producing bacteria, increases butyrate, and reduces intestinal inflammation (↓FC).

Study Design

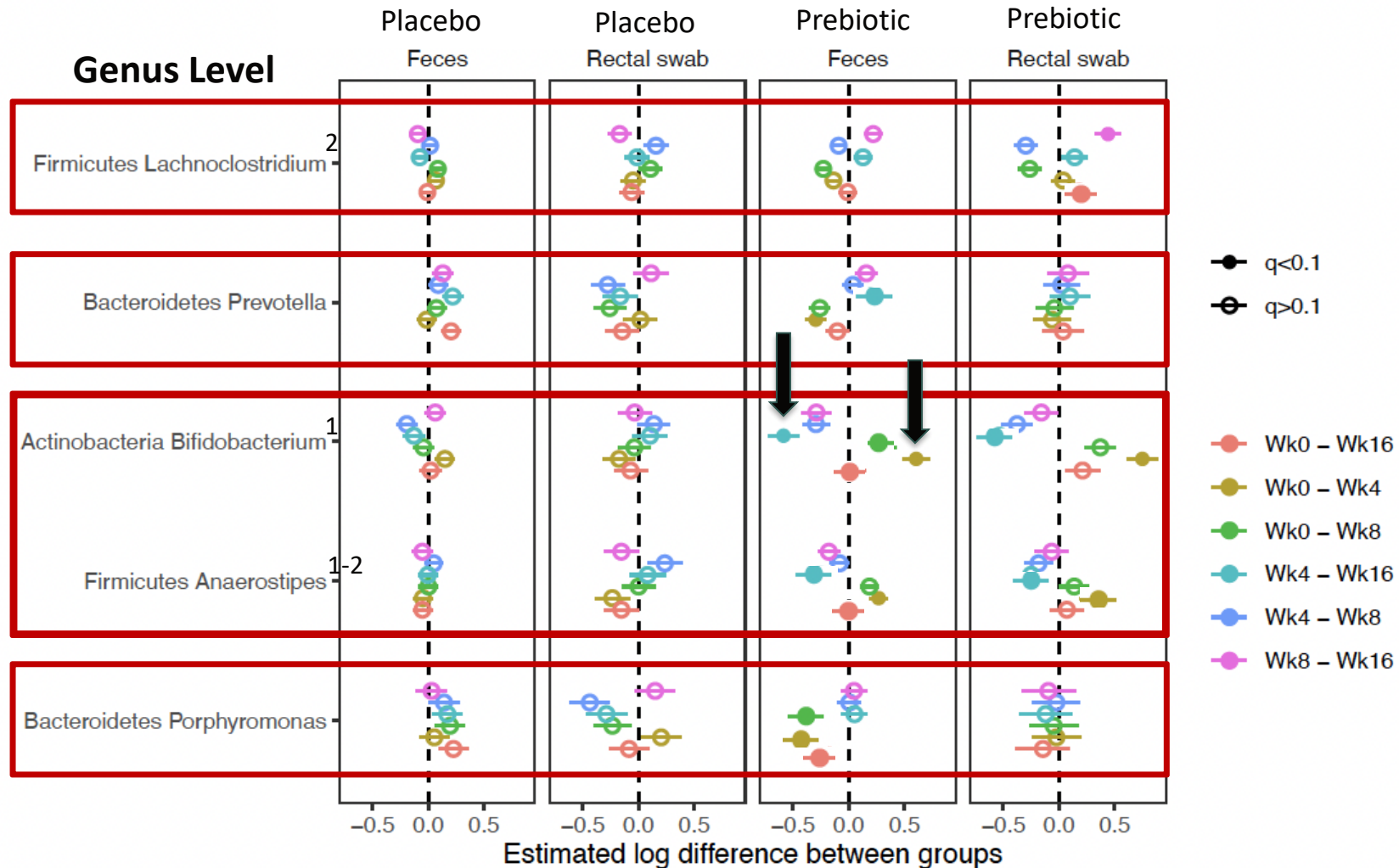


Participant Characteristics

Characteristics	Participants (N= 54) (Per-Protocol Analysis)		
	Prebiotic (N=29)	Placebo (N=25)	P-value
Age at Enrollment (yrs)	13.9 (12.4 – 16.1)	14.0 (11.9 – 17.3)	.743
Disease Duration (yrs)	1.9 (1.1 – 3.5)	5.1 (2.2 – 8.3)	.022*
Female Gender n (%)	13 (44.8%)	10 (40.0%)	.721
IBD Subtype and Disease Distribution			
Crohn's Disease n (%)	18 (62.1%)	14 (56.0%)	.689
L2 (colonic)	5 (27.8%)	5 (35.7%)	
L3 (ileocolonic)	13 (72.2%)	9 (64.3%)	
Ulcerative Colitis n (%)	11 (37.9%)	11 (44.0%)	.651
E2 (left-sided colitis)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	
E3 (extensive colitis)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	
E4 (pancolitis)	7 (63.6%)	5 (45.5%)	
Current IBD Therapy			.349
5-ASA n (%)	7 (24.1%)	7 (28.0%)	.747
Biological Therapy n (%)	24 (82.8%)	16 (64.0%)	.117
Vedolizumab	3 (10.3%)	1 (4.0%)	.375
Anti-TNF α	18 (62.1%)	14 (56.0%)	.651
Ustekinumab	2 (6.9%)	1 (4.0%)	.643
Immunomodulators n (%)	2 (6.9%)	2 (8.0%)	.877
Fecal Calprotectin (μ g/g)	156 [150]	111 [168]	.997
Fiber Intake g/1000kcal (% DRI)	8.6 (4.7) (61% DRI)	8.3 (2.9) (59%DRI)	0.88

Data are presented as the median (IQR)

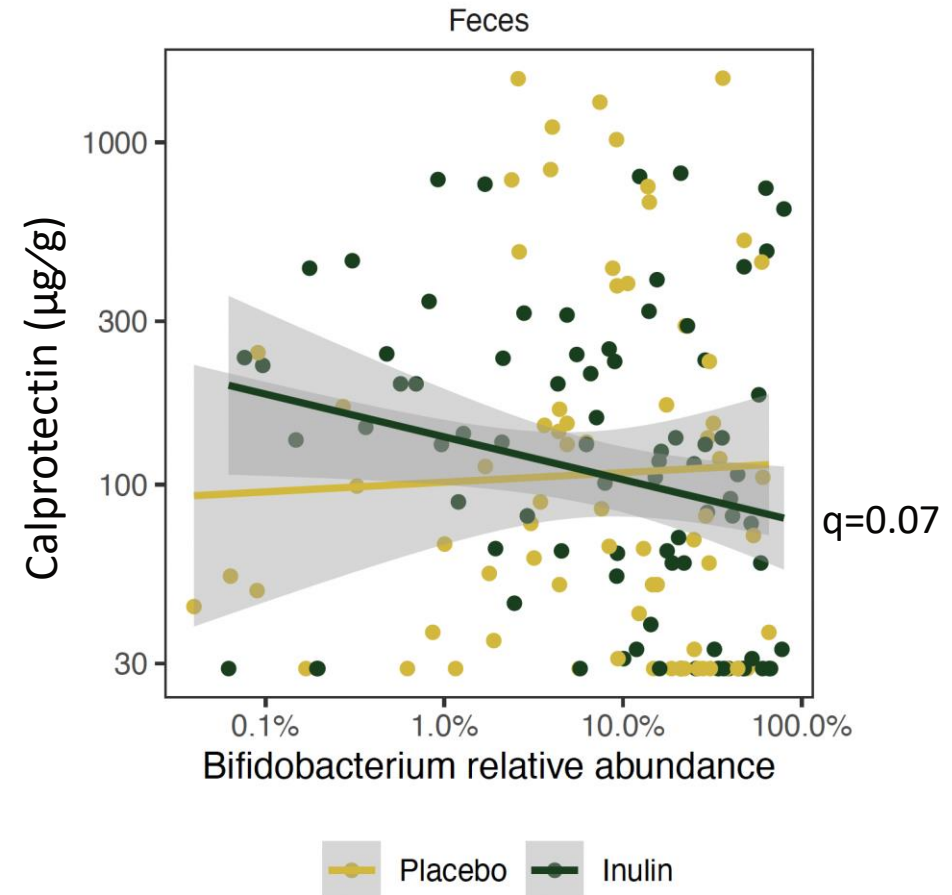
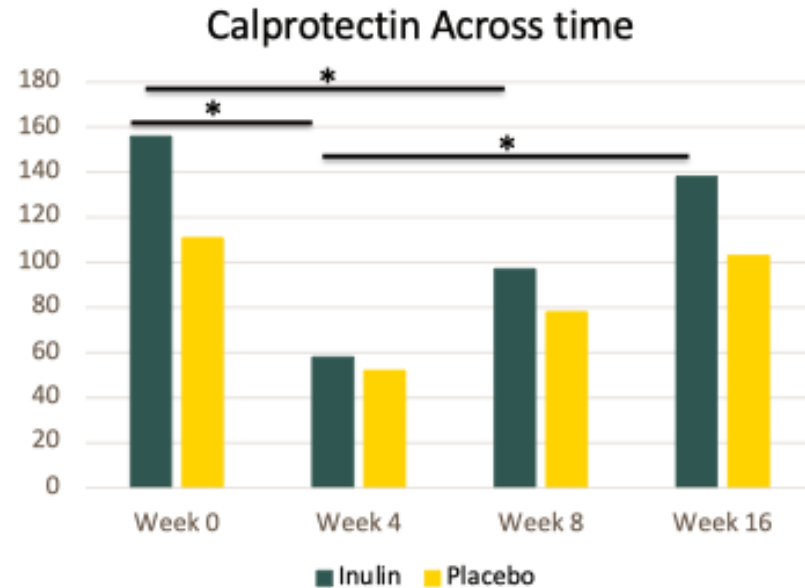
Selective Microbial Modulatory Effect



¹ Inulin degrader

² Butyrate producer

Correlation Between Calprotectin and *Bifidobacterium*



Negative correlation between inulin-induced bifidogenic effect and calprotectin

Conclusions

- First RCT of oligofructose-inulin (OI) in pediatric IBD
- Safe, well-tolerated, and feasible dietary intervention in children.
- When combined with standard-of-care treatment, prebiotic OI:
 - Induces beneficial gut microbial shifts
 - Reduces inflammation in children with IBD

Future Directions

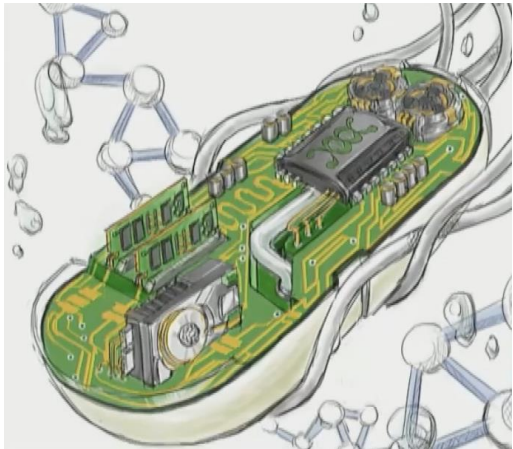
- **Predictive modeling** to differentiate responders (bifidogenic effect) from non-responders via dietary and microbial biomarkers
- **Personalized, microbiota-targeted therapies** based on predictive profiles
- Potential preventive role in reducing clinical relapse in patients with subclinical disease activity

The background features several faint, concentric circles in light blue and white, creating a subtle pattern. A solid red rectangle is positioned in the top right corner.

Questions?
Commentaires?
MERCI!

Probiotiques modifiés en MII : au-delà des souches naturelles

- « *Engineered probiotics* »: **Solution innovante** aux limites des traitements probiotiques classiques
- Micro-organismes génétiquement modifiés conçus pour :
 - Libérer des molécules thérapeutiques (ex. IL-10, anti-TNF, butyrate)
 - Détecter et répondre à l'inflammation intestinale (*biosensors*)
 - Moduler l'immunité de l'hôte et le microbiote



Limitations des probiotiques conventionnelles	 Solution
Efficacité limitée	Libération ciblée d'agents anti-inflammatoires
Effets variable	Souches stables et génétiquement définies
Effets transitoires	Meilleure colonisation et adhérence muqueuse
Mécanismes flous-colonisation passive	Sécrétion active de biomolécules
Risques	Systèmes de sécurité intégrés (« kill switches »)
Manque de personnalisation	Design modulaire et personnalisé

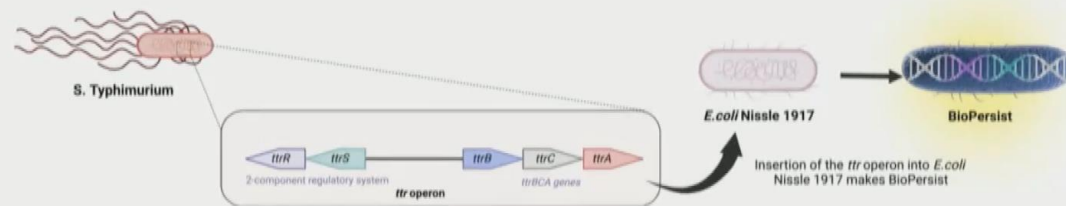
Zou et al. *Engineering Microbiology*, 2024

BioPersist™ *E. coli* Nissle dans le traitement de la colite

- Inflammation chronique du côlon = environnement **hostile**
 - Probiotiques traditionnels = efficacité limitée, ne survivent pas!
- Solution : **Probiotiques BioPersist™** (*résilience face à l'inflammation!*)
 - **Modification génétique ciblée** : insertion d'un opéron breveté (Dre Deanna Gibson, UBC)
 - **Utilisation de sources d'énergie alternatives** produites pendant l'inflammation (ex. tetrathionate)
 - **Avantage compétitif**
 - **Effet thérapeutique prolongé**



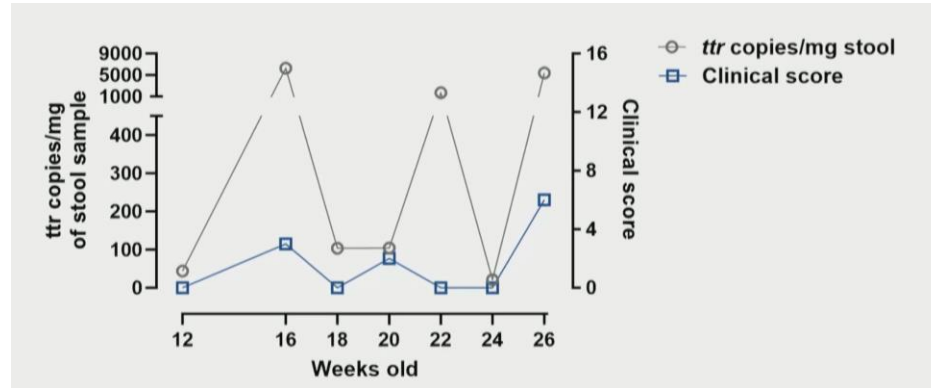
- BioPersist™ = **ttr operon** from *S. Typhimurium* inserted into *E. coli* Nissle.
- Allows BioPersist™ to utilize tetrathionate as an **energy source**.
- Confers a **survival advantage to BioPersist™** during inflammation when tetrathionate is present.



BioPersist™ *E. coli* Nissle dans le traitement de la colite

✓ Système sensible, activé en contexte inflammatoire

Modèle murin et porcin



✓ Restauration de l'équilibre immunologique

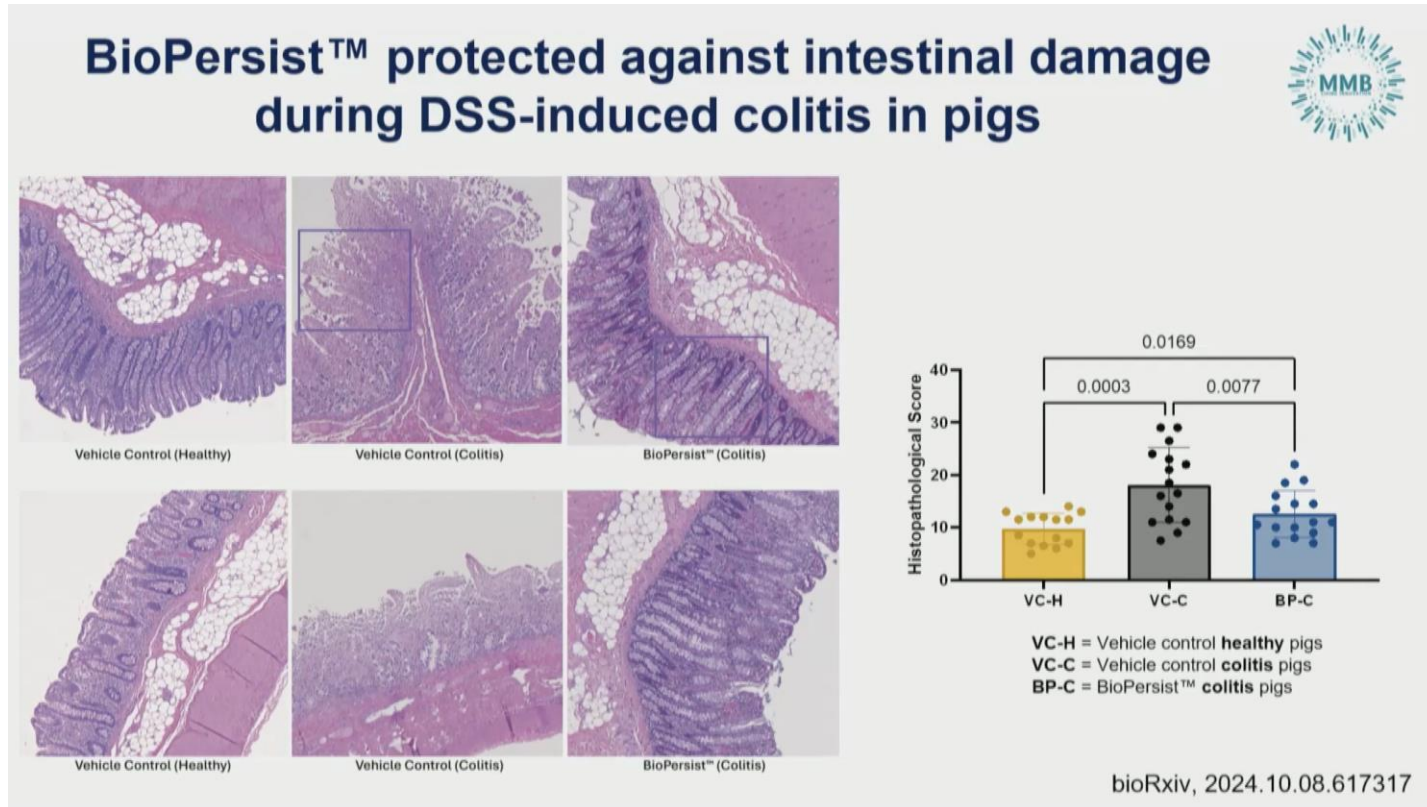
- ↑ IL-10, TGF- β (cytokines immunorégulatrices)
- ↑ FOXP3 (activation des lymphocytes T régulateurs)
- ↓ IL-6, TNF- α , IL-17A (cytokines pro-inflammatoires)

✓ Protection de la barrière épithéliale

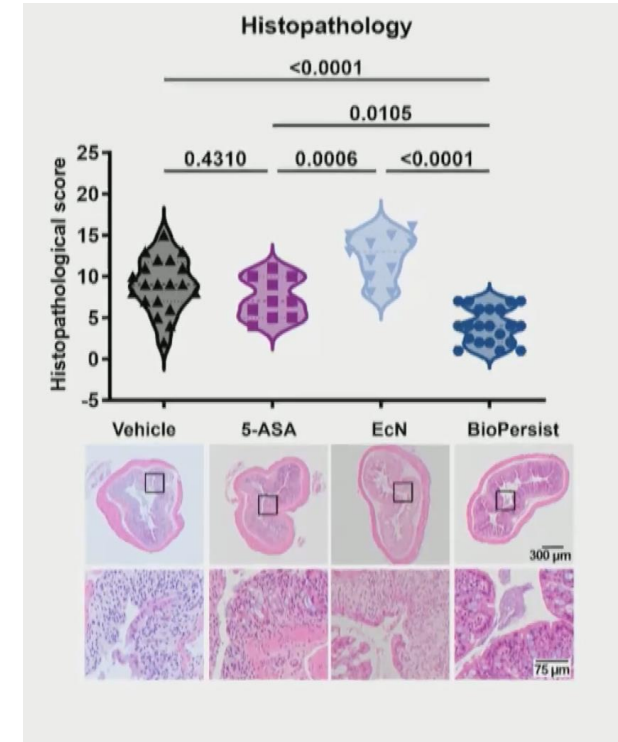
- ↑ Claudines et occludines (renforcement de la barrière épithéliale)

✓ Restauration de l'équilibre du microbiote

BioPersist™ *E. coli* Nissle dans le traitement de la colite



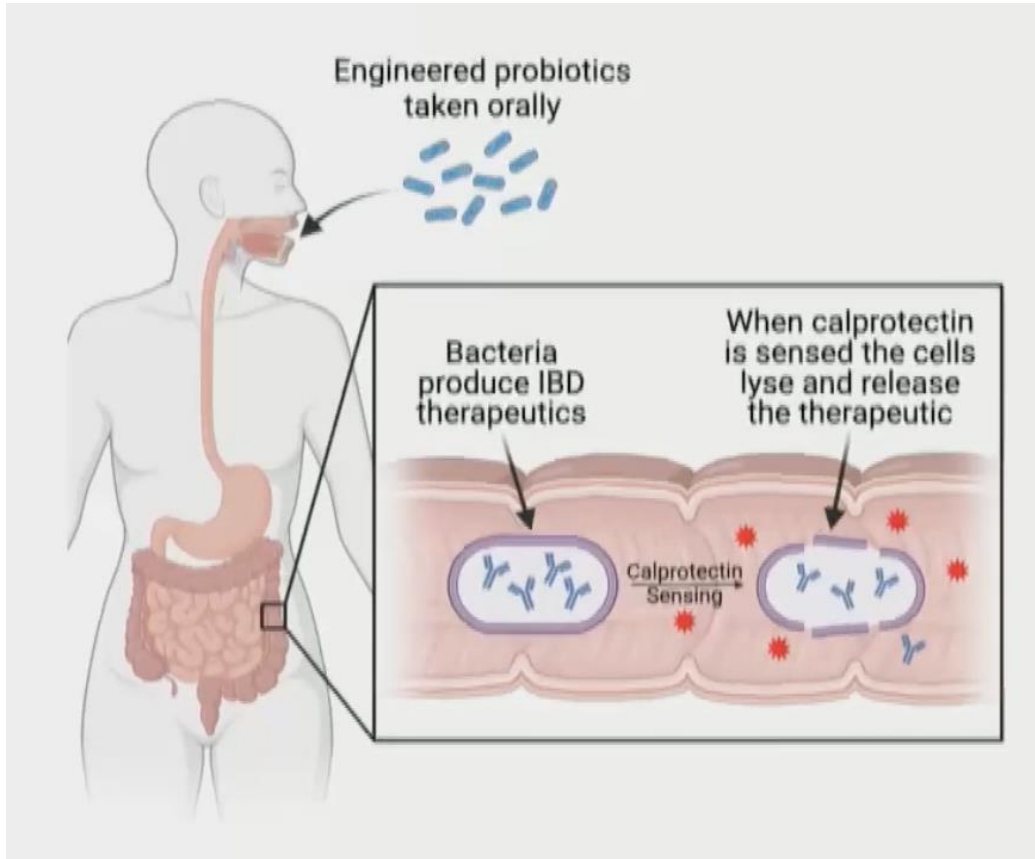
BioPersist: Plus efficace que les 5-ASA



Essai clinique de phase 1 à venir!

Probiotique senseur de calprotectine pour la délivrance ciblée d'anti-TNF

Études pré-cliniques



Prototype:

- **Bactérie probiotique modifiée génétiquement** (E. coli Nissle 1917)
- **Senseur** : promoteur inductible par calprotectine
- **Effecteur** : gène codant un anti-TNF (nanobody anti-TNF humain)
- **Sécrétion**: mécanisme de libération contrôlée (autolyse en cas d'inflammation)

Avantages:

- Spécificité local
- Réduction des effets systémiques

Arthur Prindle, PhD
Northwestern University, Chicago
Xia et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2023