

## Le rôle de l'huile de poisson en alimentation parentérale pédiatrique

*Maxime Thibault, Christina Nguyen, Valérie Marchand*

### Exposé de la question

L'Omegaven<sup>MD</sup> est une émulsion lipidique d'huile de poisson concentrée à 10 g/100 mL (10 %) utilisée pour l'alimentation parentérale. Ce produit est approuvé dans plusieurs pays d'Europe, dont la France et l'Allemagne, comme supplément en acide éicosapentaénoïque et en acide docosahexaénoïque, en combinaison avec d'autres émulsions lipidiques. La dose approuvée est de 0,2 g/kg/jour<sup>1</sup>. L'Omegaven<sup>MD</sup> n'est pas commercialisé au Canada, mais peut être obtenu au moyen du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

### Réponse à la question

La déficience en acides gras essentiels est une complication connue d'une alimentation parentérale sans lipides<sup>2</sup>. Les acides gras essentiels chez l'humain sont l'acide alpha-linolénique (oméga-3) et l'acide linoléique (oméga-6). Dans les situations de déficience en acides gras essentiels, le ratio sanguin triène:tétraène (acides gras 20:3 oméga-9 par rapport aux acides gras 20:4 oméga-6) augmente, surtout en raison de la production d'un acide oméga-9 (l'acide 5,8,11-eicosatriénoïque) par conversion de l'acide oléique produit par lipogénèse. Un bébé peut présenter des symptômes en une semaine, et l'enfant plus âgé ou l'adulte en quatre à six semaines. Ces symptômes consistent en une dermatite, un retard de croissance, une alopecie, une vision altérée, une thrombocytopenie, une susceptibilité aux infections et une stéatose hépatique par lipogénèse<sup>3,4</sup>.

En 2005, Gura et coll. de Boston ont publié le premier rapport de cas d'utilisation de l'huile de poisson en remplacement de l'émulsion lipidique à base d'huile de soya Intralipid<sup>MD</sup><sup>4</sup>. L'objectif visait à renverser un déficit en acides gras essentiels causé par une alimentation parentérale sans lipides en raison d'une allergie à l'Intralipid<sup>MD</sup> chez un patient de 17 ans. L'administration d'huile de poisson a commencé à 0,2 g/kg/jour, puis la dose a été augmentée à 0,67 g/kg/jour. La déficience en acides gras essentiels a été renversée, ceci ayant été objectivé par une normalisation du ratio triène:tétraène. Les mêmes auteurs ont publié un cas d'utilisation de l'huile de poisson pour un garçon de 12 ans ayant développé une hypertriglycéridémie avec l'huile de soya<sup>5</sup>. L'administration des lipides a été interrompue, mais le patient a développé une déficience en acides gras essentiels. Ainsi, l'administration d'huile de poisson a été entreprise, puis la dose augmentée jusqu'à 1 g/kg/jour, ce qui a permis de normaliser le ratio triène:tétraène. De Meijer et coll. ont

publié une série de 10 cas d'enfants sous alimentation parentérale ayant comme seule source de lipides l'huile de poisson, afin d'observer l'incidence de déficience en acides gras essentiels définie par un ratio triène:tétraène > 0,2. Après une médiane de 3,8 mois de traitement, aucun enfant n'a présenté d'élévation du ratio<sup>3</sup>. Cependant, d'autres centres ont observé des cas de déficience en acides gras essentiels chez des patients sous huile de poisson en monothérapie, mais ces données ne sont pas encore publiées. (Communication personnelle avec I. Diamond, MD, novembre 2010)

La cholestase associée à l'alimentation parentérale est une complication majeure de l'alimentation parentérale à long terme, associée à une mortalité et à une morbidité significatives, affectant particulièrement les enfants atteints du syndrome d'intestin court<sup>6</sup>. La maladie se caractérise par une élévation des paramètres hépatiques, dont la bilirubine conjuguée, et peut progresser jusqu'à une fibrose portale et hépatique ainsi qu'à une cirrhose pouvant nécessiter une transplantation hépatique. Dans la littérature médicale récente, les experts s'entendent sur une étiologie multifactorielle impliquant plusieurs composantes de l'alimentation parentérale, mais plus particulièrement les émulsions lipidiques de soya comme agent causal. Les phytostérols contenus dans l'huile de soya, de même que les éicosanoïdes pro-inflammatoires découlant du métabolisme des oméga-6 ont été ciblés<sup>7,8</sup>. Le remplacement d'une partie des lipides par des acides gras oméga-3 permettrait de favoriser la production d'éicosanoïdes aux propriétés anti-inflammatoires<sup>9</sup>.

Les mesures de traitement habituelles comprennent la cyclisation de l'alimentation parentérale, la maximisation de l'alimentation entérale et la réduction des lipides intraveineux ainsi que l'administration d'antibiotiques oraux ou d'ursodiol<sup>10,11</sup>. La diminution de la dose de lipides a été tentée avec des résultats encourageants afin de prévenir et de traiter la cholestase associée à l'alimentation parentérale<sup>7,12</sup>. Cependant, ceci n'est pas toujours facile,

*Maxime Thibault, B.Pharm., M.Sc, CNSC, est pharmacien au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*

*Christina Nguyen, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*

*Valérie Marchand, MD, FRCPC, est pédiatre gastroentérologue au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, professeure adjointe de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal*

car les lipides sont une source importante de calories pour les nouveau-nés et les enfants en croissance, et l'augmentation compensatoire de la quantité de glucose est associée à la stéatose hépatique<sup>13</sup>.

En 2006, le groupe de Gura et coll. a publié deux cas d'utilisation d'huile de poisson pour des enfants atteints de cholestase associée à l'alimentation parentérale<sup>14</sup>. Ce produit a été administré à une dose de 1 g/kg/jour en remplacement de l'huile de soya et a permis la normalisation de la bilirubine conjuguée en 60 jours. Un des patients a pu être retiré de la liste d'attente pour une transplantation. Les mêmes auteurs, en 2008, ont publié leur expérience portant sur 18 patients ayant reçu ce traitement, puis ils ont mis à jour ces données en 2009, la normalisation de la bilirubine étant six fois plus rapide (après ajustement statistique) parmi les patients traités par rapport à la population témoin constituée de cas historiques<sup>15,16</sup>. Diamond et coll., de Toronto, ont aussi publié leur expérience avec l'huile de poisson, dans une série de cas de 12 patients ayant reçu ce traitement pour une bilirubine conjuguée supérieure à 100 µmol/L seule ou supérieure à 50 µmol/L et accompagnée de symptômes d'insuffisance hépatique<sup>17</sup>. L'huile de poisson était dosée à 1 g/kg/jour en combinaison avec 1 g/kg/jour d'huile de soya, ce qui est considéré plus physiologique par les auteurs et permet de limiter le manque énergétique à combler par une augmentation compensatoire du glucose. Neuf patients de cette cohorte ont obtenu une résolution complète de l'hyperbilirubinémie, dont cinq après le passage à l'huile de poisson en monothérapie. Dans toutes ces publications, il faut noter que les effets observés pourraient être dus à la réduction des doses de lipides plutôt qu'à l'huile de poisson, aucune étude n'ayant comparé l'huile de soya et l'huile de poisson à des doses équivalentes. Une publication rapporte deux cas où, malgré une normalisation de la bilirubine conjuguée, la fibrose hépatique induite par l'alimentation parentérale ne s'est pas résolue après l'utilisation d'huile de poisson<sup>18</sup>. Aucune étude n'a évalué l'huile de poisson en prévention de la cholestase associée à l'alimentation parentérale. Cependant, plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours.

Les études mentionnées ci-dessus n'ont rapporté aucun effet indésirable de l'huile de poisson. Cependant, un cas d'anémie échinocytaire faisant suite à l'utilisation d'Omegaven<sup>MD</sup> dosé à 1 g/kg/jour a été rapporté chez un bébé. Des transfusions ont été nécessaires afin de maintenir l'hémoglobine du patient. L'anémie s'est résolue sur plusieurs mois après l'arrêt du produit. Une étude *in vitro* avait auparavant démontré la formation d'échinocytes pendant l'incubation de globules rouges en présence d'huile de poisson<sup>19</sup>. Il est important de souligner qu'aucune étude n'a évalué les effets développementaux à long terme de l'huile de poisson aux doses élevées utilisées pour la cholestase associée à l'alimentation parentérale.

Nasr et coll. ont évalué le devenir de 104 patients atteints de cholestase associée à l'alimentation parentérale légère (définie comme une bilirubine conjuguée supérieure à 34 µmol/L), qui avaient été hospitalisés avant la disponibilité de l'huile de poisson, afin de déterminer si l'utilisation habituelle de ce produit pour de tels patients aurait été justifiée<sup>20</sup>. Plus de 80 % des patients évalués ont été sevrés de l'alimentation parentérale sans répercussions hépatiques importantes, même si leur bilirubine conjuguée avait augmenté au-delà du seuil initial durant l'étude. Les auteurs concluent que l'utilisation régulière de ce produit n'aurait pas été justifiée.

## Conclusion

En alimentation parentérale pédiatrique, il semble donc préférable d'utiliser l'huile de poisson pour le traitement de la cholestase associée à l'alimentation parentérale de patients sous alimentation parentérale chronique, présentant une dysfonction hépatique importante (particulièrement ceux atteints du syndrome d'intestin court), lorsque les paramètres hépatiques n'ont pas répondu aux mesures habituelles, dont une diminution importante de la dose d'huile de soya. La dose d'huile de poisson rapportée dans la littérature médicale est de 1 g/kg/jour, seule ou combinée à 1 g/kg/jour d'huile de soya. Des données futures permettront de clarifier le rôle de ce produit en prévention de la cholestase associée à l'alimentation parentérale et de confirmer sa sécurité à long terme.

## Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Maxime Thibault, pharmacien

CHU Sainte-Justine, Département de pharmacie

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4931, poste 4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : maximethibault1@gmail.com

## Références

1. Fresenius Kabi France. Monographie de produit: Omegaven. [en ligne] [http://www.fresenius-kabi.fr/data/produit/document\\_produit\\_501.pdf](http://www.fresenius-kabi.fr/data/produit/document_produit_501.pdf) (site visité le 11 mars 2011).
2. Fleming CR, Smith LM, Hodges RE. Essential fatty acid deficiency in adults receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1976;29:976-83.
3. de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy prevents essential fatty acid deficiency in parenteral nutrition-dependent patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:212-8.
4. Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, Henderson T, Dorsey M, Phipatanakul W et coll. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2005;24:839-47.

5. Gura K, Strijbosch R, Arnold S, McPherson C, Puder M. The role of an intravenous fat emulsion composed of fish oil in a parenteral nutrition-dependent patient with hypertriglyceridemia. *Nutr Clin Pract* 2007;22:664-72.
6. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:32-7.
7. Cober MP, Teitelbaum DH. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: lipid minimization. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:330-3.
8. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:334-40.
9. Calder PC. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation—from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr* 2010;29:5-12.
10. Cowles RA, Ventura KA, Martinez M, Lobritto SJ, Harren PA, Broddie S et coll. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg* 2010;45:84-7.
11. Sigalet D, Boctor D, Robertson M, Lam V, Brindle M, Sarkhosh K et coll. Improved outcomes in paediatric intestinal failure with aggressive prevention of liver disease. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:348-53.
12. Rollins MD, Scaife ER, Jackson WD, Meyers RL, Mulroy CW, Book LS. Elimination of soybean lipid emulsion in parenteral nutrition and supplementation with enteral fish oil improve cholestasis in infants with short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract* 2010;25:199-204.
13. Slicker J, Vermilyea S. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutr Clin Pract* 2009;24:481-6.
14. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistrrian BR et coll. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006;118:e197-201.
15. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM et coll. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009;250:395-402.
16. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP et coll. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008;121:e678-86.
17. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:209-15.
18. Soden JS, Lovell MA, Brown K, Partrick DA, Sokol RJ. Failure of resolution of portal fibrosis during omega-3 fatty acid lipid emulsion therapy in two patients with irreversible intestinal failure. *J Pediatr* 2010;156:327-31.
19. Mallah HS, Brown MR, Rossi TM, Block RC. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia. *J Pediatr* 2010;156:324-6.
20. Nasr A, Diamond IR, de Silva NT, Wales PW. Is the use of parenteral omega-3 lipid emulsions justified in surgical neonates with mild parenteral nutrition-associated liver dysfunction? *J Pediatr Surg* 2010;45:980-6.