

Analyse bibliographique

Traitement d'un asthme modéré à sévère non contrôlé par dupilumab chez l'enfant

BACHARIER LB MASPERO JF, KATELARI CH *et al.* Dupilumab in children with uncontrolled moderate to severe asthma. *N Engl J Med*, 2021;385:2230-2240.

L'asthme est une pathologie pédiatrique fréquente. 5 à 10 % des enfants asthmatiques ont une maladie caractérisée comme sévère avec un risque de dégradation progressive de la fonction respiratoire. Une inflammation de type 2 est prédominante dans l'asthme de l'enfant avec la production de cytokines de type IL4, 5 et 13 responsables de l'activation des éosinophiles, de la production d'IgE, d'une augmentation de la fraction expirée de monoxyde de carbone (FeNO) et de la production de mucus.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain qui bloque la sous-unité α du récepteur de l'IL4. Il est utilisé pour traiter les dermatites atopiques sévères et les rhinosinusites chroniques de l'adolescent et de l'adulte.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez des enfants de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère non contrôlé.

Il s'agissait d'un essai multicentrique, randomisé, placebo/contrôle de phase III. Pour être inclus, les enfants devaient avoir comme antécédents au moins une période de 3 mois avec une dose moyenne de corticoïdes inhalés associés à un autre traitement ou une forte dose de corticoïdes inhalés seuls ou en combinaison avec un autre traitement. De plus, un épisode d'exacerbation ayant nécessité l'utilisation de corticoïdes systémiques, une hospitalisation ou une consultation en urgence au cours de l'année précédente était nécessaire. Afin de mieux identifier les patients susceptibles de répondre au dupilumab, 2 populations ont été définies, un groupe avec une inflammation de type 2 ayant des éosinophiles $> 150 \text{ mm}^3$ ou un FeNO $> 20 \text{ ppb}$ (groupe 1) et un groupe avec des éosinophiles $> 300 \text{ mm}^3$ (groupe 2). Les enfants étaient randomisés pour recevoir pendant 52 semaines toutes les 2 semaines en sous-cutané 100 ou 200 mg de dupilumab selon que leur poids était inférieur ou supérieur à 30 kg ou un placebo, tout en continuant leur traitement habituel. Les injections étaient permises au domicile après 12 semaines de traitement.

L'objectif primaire était d'évaluer le nombre d'exacerbations de l'asthme (plus de 3 jours de corticoïdes systémiques, une hospitalisation, une consultation aux urgences pour administration de corticoïdes) pendant la période du traitement. L'objectif secondaire était d'apprécier les variations du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) à 12 semaines.

Sur les 408 enfants inclus, 273 ont reçu du dupilumab et 135 le placebo. Le taux ajusté d'exacerbations sévères de l'asthme

dans le groupe 1 était de 0,31 (IC 95 % : 0,22-0,42) dans le bras dupilumab et de 0,75 (IC 95 % : 0,54-1,03) dans le bras placebo, soit une diminution relative dans le groupe dupilumab de 59,3 % ($p < 0,001$). Dans le groupe 2, le taux ajusté d'exacerbations sévères était de 0,24 (IC 95 % : 0,16-0,35) dans le bras dupilumab et de 0,67 (IC 95 % : 0,47-0,95) dans le bras placebo, soit une diminution relative avec le traitement de 64,7 % ($p < 0,001$). Le pourcentage de patients sans exacerbations au cours des 52 semaines d'étude était de 77,1 % avec le dupilumab et de 59,6 % avec le placebo dans le groupe 1, et de 79 et 58,3 % respectivement dans le groupe 2.

Dans le groupe 1, le VEMS était modifié de $10,5 \pm 1,01$ points de pourcentage avec le dupilumab du début à 12 semaines de traitement et de $5,3 \pm 1,4$ dans le groupe placebo, soit une différence de 5,2 points de pourcentage (IC 95 % : 2,1-8,3 ; $p < 0,001$). Des résultats similaires étaient retrouvés dans le groupe 2.

Le nombre d'effets secondaires était identique avec le dupilumab et le placebo (83 et 79,9 %), le plus commun était la survenue d'une infection virale, un peu plus fréquente avec le traitement qu'avec le placebo (12,2 *versus* 9,7 %).

Cette étude montre que le dupilumab réduit les exacerbations en cas d'asthme modéré à sévère non contrôlé chez l'enfant de 6 à 11 ans par rapport au placebo et améliore le VEMS, quel que soit le taux d'éosinophiles initial. Les effets secondaires sont acceptables dans cette population.

Les enfants avec des apnées du sommeil sont-ils exposés à des lésions d'athérosclérose précoces ?

SMITH DF, SCHULER CL, HOSSAIN MM *et al.* Early atherosclerotic inflammatory pathways in children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr*, 2021;239:168-174.

Chez l'adulte, les apnées du sommeil sont associées à un risque cardiovasculaire, des changements du diamètre des carotides ont été observés. Chez l'enfant, les conséquences d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sur la fonction artérielle ne sont pas claires. Des variations de la pression artérielle et des modifications du ventricule gauche avec une hypertrophie et/ou une dysfonction ont déjà été décrites. En revanche, les effets d'un SAOS sur le diamètre et la fonction des carotides ont été peu étudiés et les résultats sont parfois discordants.

Le but de ce travail était de montrer que les enfants avec un SAOS avaient une augmentation de certains marqueurs pro-inflammatoires et que les changements de la structure et de

■ Analyse bibliographique

la fonction carotidienne étaient corrélés à certains profils inflammatoires.

Des enfants de 5 à 13 ans avec un SAOS léger (index d'apnées entre 1 et 4,9/h) et modéré à sévère (index d'apnées $\geq$ 5/h) ont été inclus dans cette étude prospective nord-américaine et comparés à des enfants témoins sans pathologie. Les enfants avec une pathologie pulmonaire, cardiaque ou neurologique chronique ont été exclus. Tous les enfants avaient une polysomnographie, une mesure de la pression artérielle, la mesure de marqueurs inflammatoires plasmatiques (CRP, IL) et des Doppler carotidiens.

Au total, 96 enfants ont été inclus : 53 témoins (âge moyen $10 \pm 2,3$ ans), 18 avec un SAOS léger (âge moyen $9,6 \pm 3,1$ ans) et 25 avec un SAOS modéré à sévère (âge moyen $8,6 \pm 2,1$ ans). Il n'y avait pas de différence significative concernant le bilan lipidique et l'indice de masse corporelle (IMC) entre les groupes. Il y avait plus d'enfants à la peau noire dans le groupe SAOS par rapport au groupe témoin.

À part pour l'adiponectine, tous les marqueurs inflammatoires plasmatiques testés (IL6, IL8 et CD40-L, la CRP-haute sensibilité) étaient élevés chez les enfants avec un SAOS par rapport aux témoins, il y avait une association positive entre ces marqueurs et un SAOS après ajustement sur l'âge, le genre, le z-score d'IMC et l'origine ethnique. Une association négative avec des marqueurs de la fonction carotidienne était retrouvée chez les patients pro-inflammatoires (taux élevé d'IL6 et 8)

avec une diminution de la distension artérielle et une augmentation de la rigidité ($p < 0,05$ pour 3 mesures). En revanche, les analyses en régression linéaire ne montraient pas d'association négative entre le $\text{TNF}\alpha$ et la fonction artérielle.

Après ajustement sur l'âge, le genre, l'origine ethnique et le z-score d'IMC, les enfants présentant un SAOS et les témoins n'avaient pas de différence statistiquement significative concernant la structure et la fonction carotidienne.

Ainsi, ce travail montre que les enfants avec un SAOS n'ont pas directement d'anomalies de la structure et de la fonction carotidienne dès l'enfance. Cependant, par rapport à des témoins, les enfants avec un SAOS ont une production significative de cytokines pro-inflammatoires (CD40-L, IL6, IL8), connues pour jouer un rôle dans le processus d'athérosclérose. Des études longitudinales sont nécessaires pour comprendre parfaitement le processus inflammatoire menant à la progression de l'athérosclérose jusqu'à l'âge adulte.

J. LEMALE
Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

