

Analyse bibliographique

Diabète de type 2 chez l'enfant : le dulaglutide, un futur traitement ?

ARSLANIAN S, HANNON T, ZEITLER P *et al.* Once-weekly dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2022 [online ahead of print].

Le diabète de type 2 de l'enfant peut débuter précocement avec une progression rapide des complications. La metformine est le traitement de première intention mais son efficacité est souvent insuffisante et n'évite pas la détérioration rapide des cellules β du pancréas. Récemment, 2 agonistes des récepteurs du GLP1 ont montré une amélioration du contrôle glycémique chez les jeunes patients, mais le liraglutide nécessite des injections quotidiennes et l'exénatide, bien qu'en injection hebdomadaire, requiert une méthode d'administration spécifique. Ainsi, le dulaglutide, un autre agoniste des récepteurs du GLP1, plus facile d'emploi et dont l'injection est hebdomadaire, a été développé et approuvé pour le diabète de type 2 de l'adulte.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dulaglutide chez des enfants atteints d'un diabète de type 2.

Il s'agissait d'un essai randomisé de phase III, placebo-contrôle, en double aveugle réalisé pendant 26 semaines, avec une étude ouverte d'extension pendant les 26 semaines suivantes, dans 46 centres hospitaliers de 9 pays différents. Les critères d'inclusion étaient des enfants avec un diabète de type 2 âgés de 10 à 18 ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) $> 85^{\text{e}}$ percentile pour l'âge et le sexe, un poids > 50 kg, et une HbA1c $> 6,5$ % et < 11 % en cas de traitement associé par metformine et/ou insulinothérapie basale ou entre 6,5 et 9 % si les enfants étaient traités par des mesures hygiéno-diététiques seules. Ils étaient randomisés pour recevoir dans un ratio 1:1:1 une injection hebdomadaire de placebo, de dulaglutide 0,75 mg ou 1,5 mg. Lors de la phase ouverte, les enfants ayant reçu le placebo étaient traités avec 0,75 mg de dulaglutide. L'objectif principal était de rapporter une diminution de l'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de patients avec une HbA1c < 7 %, la valeur de la glycémie à jeun, l'IMC et la tolérance au traitement.

Au total, 154 patients d'âge moyen $14,5 \pm 2$ ans (71 % de filles) ont été randomisés, 63 % recevaient de la metformine et 25 % de l'insuline en plus, 9 % avaient uniquement des mesures diététiques. À 26 semaines, l'HbA1c diminuait par rapport à l'inclusion pour les enfants traités par dulaglutide ($-0,6$ % dans le groupe 0,75 mg et $-0,9$ % dans le groupe 1,5 mg) en comparaison du placebo où elle augmentait de 0,6 %, correspondant à une différence moyenne de $-1,4$ % entre les groupes traités et placebo (IC 95 % : $-1,9$ à $-0,8$; $p < 0,001$). De plus, on observait dans les groupes combinés dulaglutide 51 % des enfants avec

une HbA1c < 7 versus 14 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La glycémie à jeun diminuait dans les groupes dulaglutide de $-18,9$ mg/dL alors qu'elle augmentait de 17,7 mg/dL dans le groupe placebo ($p < 0,001$). À 26 et 52 semaines, il n'y avait pas de différence d'IMC entre les groupes. Des effets indésirables étaient retrouvés dans 69 % des cas dans le groupe placebo et 74 % dans les groupes combinés dulaglutide avec une majorité de signes digestifs, transitoires le plus souvent pendant les 2 premières semaines du traitement. Le nombre de patients rapportant des hypoglycémies symptomatiques (9 % à 26 semaines, 12 % à 52 semaines) n'était pas différent selon les groupes.

Le dulaglutide administré de façon hebdomadaire à 0,75 ou 1,5 mg est plus efficace que le placebo pour améliorer le contrôle glycémique des enfants avec un diabète de type 2 traités ou non par metformine $\pm$ insuline. Il n'a pas d'effet sur le poids après 1 an de traitement et les effets indésirables sont modérés, acceptables et transitoires. Des doses de médicaments plus importantes jusqu'à 4,5 mg ont été testées chez l'adulte et pourraient conférer plus d'avantages sur le contrôle glycémique dans la population pédiatrique.

Traitement conservateur des appendicites aiguës non compliquées

LIPSETT SC, MONUTEAUX MC, SHANAHAN KH *et al.* Nonoperative management of uncomplicated appendicitis. *Pediatrics*, 2022;149:e2021054693.

Depuis quelques années, les traitements conservateurs en cas d'appendicite aiguë sont de plus en plus réalisés. Un traitement par antibiotiques seuls entraînerait un taux de succès aux alentours de 75 % à 1 an chez l'enfant. Cette pratique est reconnue comme une alternative au traitement chirurgical aux États-Unis en cas de forme non compliquée, sans stercolithe et après accord de la famille.

Le but de cette étude était d'évaluer l'évolution des tendances de cette pratique aux États-Unis, de déterminer les causes d'échecs précoces et tardifs, et de comparer les patients avec un traitement conservateur par rapport à la population opérée, notamment en termes de risques de perforation et de complications post-chirurgicales.

Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée à partir du logiciel de santé pédiatrique nord-américain. Les patients de moins de 19 ans, vus entre janvier 2011 et mars 2020 pour un diagnostic d'appendicite aiguë, traités chirurgicalement ou par antibiotiques, ont été inclus. Les enfants avec des maladies chroniques et ceux ayant déjà consulté pour une suspicion

■ Analyse bibliographique

d'appendicite dans les 12 mois précédant la période d'inclusion ont été exclus. En cas de traitement conservateur, un échec précoce correspondait à la réalisation d'une chirurgie dans les 14 jours du traitement antibiotique (durée habituelle du traitement). Un échec tardif était défini par une appendicectomie après 14 jours.

117 705 enfants d'âge moyen 11,4 ans (8,8-14,2), avec 38,8 % de filles, ont consulté pour une appendicite aiguë. 73 544 (62,5 %) avaient une forme non perforée, 10 394 de ceux-ci (14,1 %) ont reçu un traitement conservateur et 63 150 (85,9 %) ont été opérés d'emblée. Il n'y avait pas de différence en termes d'âge, de sexe, d'ethnie et de prise en charge dans un secteur privé ou public entre les patients opérés ou non.

Au cours de la période d'étude, le taux de traitements conservateurs passait de 2,7 % en 2011 à 32,9 % en 2020. Parmi les enfants ayant reçu ce traitement, 2 084 (20,1 %) ont eu un échec de la prise en charge dans un délai médian de 2 jours (1-5), 1 909 (18,4 %) ont eu un échec précoce et 1,7 % un échec tardif. Le taux cumulé d'échecs du traitement conservateur était de 18,6 % (IC 95 % : 17,9-19,4) à 1 an et de 23,3 % (IC 95 % : 18,4-20) à 5 ans. Les causes d'échec du traitement conservateur étaient dans 45,7 % des cas une perforation appendiculaire. En comparaison, 37,5 % des enfants de la cohorte totale présentaient une perforation dès la visite aux urgences ($p < 0,001$). Les enfants non opérés par rapport au groupe appendicectomie revenaient plus aux urgences (8 *versus*

5,1 % ; $p < 0,001$), étaient plus réhospitalisés (4,2 *versus* 1,4 % ; $p < 0,001$) et avaient plus de scanner abdominal (3,8 *versus* 1,7 % ; $p < 0,001$). Ceux avec un échec du traitement conservateur avaient un peu plus de complications dans les 12 mois suivant leur appendicectomie secondaire que ceux ayant été opérés d'emblée (1,9 *versus* 1,2 % ; $p = 0,006$).

Malgré le manque d'études prospectives à large effectif, la prise en charge des appendicites aiguës par un traitement conservateur a beaucoup augmenté au cours de ces 10 dernières années. Le taux de succès à 5 ans dans ce travail rétrospectif est de 77 %. Le risque d'échec de ce traitement apparaissait précoce avec un risque un peu augmenté de perforation et de complications postopératoires par rapport aux enfants opérés d'emblée. Des études prospectives sont nécessaires pour définir précisément les critères spécifiques des patients éligibles à ce type de traitement.



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