

I Analyse bibliographique

■ Efficacité du dupilumab chez l'enfant de 6 mois à 6 ans présentant une dermatite atopique sévère

PALLER AS *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2022;400:908-919.

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire cutanée chronique dont la prévalence est de 19 % avant l'âge de 6 ans. L'âge de début des symptômes, eczéma avec prurit sévère et risque d'infections cutanées augmentées, survient dans 90 % des cas avant 5 ans. La qualité de vie des enfants est souvent altérée. Lors des poussées sévères, les corticoïdes systémiques sont utilisés, parfois associés à des immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate et ciclosporine). Le dupilumab est un anticorps monoclonal inhibant la voie de signalisation de l'IL4 et IL13, deux cytokines produites dans l'inflammation de type 2, impliquées dans les lésions de la barrière cutanée. L'utilisation du dupilumab est approuvée pour le traitement de la dermatite atopique et l'asthme modéré à sévère de l'enfant de plus de 6 ans et pour la polypose nasale de l'adulte. Ce traitement est bien toléré par les patients.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab associé à une crème dermocorticoïde de faible puissance chez l'enfant de 6 mois à 6 ans.

Il s'agissait d'un essai en double aveugle, randomisé, contrôlé de phase III, réalisé dans 31 hôpitaux et cliniques en Europe et Amérique du Nord. Les patients de plus de 6 mois et de moins de 6 ans, avec une dermatite atopique modérée à sévère (selon le score IGA) et une réponse insuffisante aux dermocorticoïdes, étaient éligibles. Les patients étaient randomisés pour recevoir en sous-cutané soit du dupilumab (200 ou 300mg selon le poids < ou > 15 kg) soit un placebo toutes les 4 semaines pendant 16 semaines avec en plus un dermocorticoïde de type acétate d'hydrocortisone 1 %. La randomisation était réalisée selon l'âge, le poids et la région. L'objectif primaire était d'évaluer la proportion de patients avec un score IGA à 0 ou 1 (peau normale ou subnormale) à 16 semaines. L'objectif secondaire était de définir la proportion de patients avec une amélioration des lésions cutanées d'au moins 75 % par rapport au début du traitement. Les effets secondaires étaient rapportés.

Entre juin 2020 et février 2021, sur les 197 patients éligibles, 162 ont été inclus pour randomisation, 83 dans le groupe dupilumab et 79 dans le groupe placebo. Le dupilumab améliorait significativement l'état cutané par rapport au placebo. À la semaine 16, 28 % des enfants du groupe dupilumab *versus* 4 % du groupe placebo avaient un IGA à 0 ou 1, soit une différence de 24 % (IC 95 % : 13-24, $p < 0,0001$). Pour le dupilumab, l'amélioration était notée dès la première semaine de traitement. Concernant l'objectif secondaire, 53 % *versus* 11 % des

enfants avaient une amélioration de 75 % par rapport à l'inclusion, soit une différence de 42 % (IC 95 % : 29-55) ; $p < 0,0001$). À la semaine 16, la qualité du sommeil était significativement meilleure dans le groupe dupilumab par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Il y avait une tendance à une meilleure efficacité du dupilumab chez les patients de moins de 2 ans par rapport au plus de 2 ans cependant sans différence significative.

La prévalence globale d'effets indésirables était similaire dans le groupe dupilumab et placebo, 64 % *versus* 74 %, les infections globales étaient similaires dans les 2 groupes, 42 % pour le dupilumab et 51 % pour le placebo. On notait en revanche plus de conjonctivites dans le groupe dupilumab (4 %) par rapport au placebo (0 %). Aucun effet indésirable grave n'a conduit à un arrêt du traitement.

Même si la durée du traitement est courte et le nombre de malades limité, ce travail montre que le dupilumab, associé à des dermocorticoïdes de faible puissance, améliore significativement les lésions de dermatite atopique sévère de l'enfant de 6 mois à 6 ans par rapport à un placebo, sans engendrer d'effets indésirables. Son efficacité est rapide dès la première semaine d'utilisation avec une amélioration de la qualité de vie des jeunes enfants.

■ Suivi à long terme des enfants ayant eu une transplantation hépatique

BAUMANN U *et al.* Prognosis of children undergoing liver transplantation: a 30 year european study. *Pediatrics*, 2022;150:in press.

Plus de 30 000 enfants ont reçu une transplantation hépatique (TH) dans le monde ces 4 dernières décennies. Au cours du temps, l'évolution a été marquée par la mise en place d'immunosuppresseurs efficaces dans les années 80 et de nouvelles méthodes chirurgicales dans les années 90 pour s'adapter à la pénurie de greffons à la bonne taille. Les indications de TH pédiatrique, essentiellement liées à des maladies hépatiques cholestatiques précoces ou génétiques, diffèrent de celles de l'adulte. Les enfants ont moins d'immunosuppression par rapport aux patients plus âgés et la récurrence de la maladie hépatique sur le greffon est moins fréquente par rapport à l'adulte. Depuis 1985, les données cliniques et biologiques des enfants transplantés sont répertoriées dans le registre de TH européen établi dans 31 pays.

L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques des patients et les indications de TH à partir de la cohorte du registre européen. Les paramètres associés à une meilleure évolution étaient recherchés.

Les données rétrospectives ont été extraites du registre, les centres participants étaient ceux qui mettaient à jour régulièrement leurs données. Tous les patients ayant eu une TH avant 18 ans entre 1968 à fin 2017 ont été inclus. Pendant cette période, 16 641 TH ont été réalisées chez 14 515 enfants de moins de 18 ans. Pour tenir compte des changements de procédure au cours du temps, trois périodes ont été définies : période A avant 2000 (4 482 enfants), période B entre 2000 et 2009 (4 972 enfants) et période C à partir de 2010 (5 061 enfants).

Le nombre de TH a augmenté rapidement entre 1985 et 1991 puis de façon moins ascendante par la suite avec un pic de 762 TH en 2011. Depuis 2012, il existe un plateau, entre 600 à 700 TH/an. Le pourcentage de retransplantations a diminué entre les trois périodes passant de 23 % (période A) à 14 % (période B) puis 7 % (période C). Pendant la période C, 66 % des TH ont été réalisées chez des enfants de moins de 6 ans avec un âge médian de 2,47 ans qui a significativement diminué par rapport à la période A (3,97 ans) et la période B (2,36 ans), $p < 0,0001$. Ainsi, les TH avant 1 an passaient de 17 % (A), à 29 % (B) puis 30 % (C), $p < 0,0001$.

Les principales indications de TH étaient une pathologie biliaire congénitale (44 %) essentiellement une atresie des voies biliaires (39 %), une maladie métabolique (18 %), une insuffisance hépatique aiguë ou subaiguë (12 %), une cirrhose (8 %), une maladie cholestatique (7 %), une pathologie maligne (6 %).

Sur l'ensemble de la cohorte, le taux de survie à 10, 20 et 30 ans était respectivement de 78 %, 71 % et 64 %. Actuellement sur la période C, le taux de survie à 5 ans est de 86 % avec 97 % des enfants qui survivent la première année après une première TH. Le taux de survie a significativement progressé de 74 %

lors de la période A à 83 % au cours de la période B et 85 % lors de la période C ($p < 0,0001$). Les hôpitaux réalisant moins de 5 TH par an représentaient 75 % des centres répertoriés dans le registre mais ils ne réalisaient que 19 % des TH. Une TH réalisée dans ces hôpitaux était associée à un taux de survie à 5 ans diminué (74 % *versus* 83 % pour les grands centres, $p < 0,0001$).

Les principales causes de décès dans les 5 ans suivant la TH étaient les infections (4,1 %), une dysfonction primaire du greffon (1,4 %), des complications cardiovasculaires (0,8 %). Le nombre de retransplantations par patient était associé à une diminution de la survie du patient à 5 ans ($p < 0,0001$) passant de 83 % après la première TH à 75 % après la 2^e TH.

Cette étude montre une amélioration de la survie après une TH au cours des 4 dernières décennies. L'amélioration des techniques chirurgicales et de la prise en charge médicale a réduit les comorbidités liées à la transplantation, permettant à ces enfants de devenir des adultes indépendants. Pour améliorer encore la survie et la diminution de ces comorbidités, une prise en charge opératoire immédiate optimale reste indispensable, de plus, une meilleure compréhension des complications cardiovasculaires sur le long terme est nécessaire.



J. LEMALE

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