

I Analyse bibliographique

Impact des facteurs périnataux et des expositions durant les 1 000 premiers jours sur les structures vasculaires des fœtus, nourrissons, enfants et adolescents

VARLEY B, NASIR RF, SKILTON MR *et al.* Early life determinants of vascular structure in fetuses, infants, children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*, 2023;252:101-110.

Certains facteurs périnataux et expositions durant les 1 000 premiers jours augmenteraient le risque cardiovasculaire (CV) plus tard dans la vie. L'athérosclérose est un processus qui commence dès la période fœtale avec la formation de lésions de l'intima des parois artérielles. La mesure de l'épaisseur de l'intima-média par échographie est un examen non invasif réalisé au niveau de l'artère carotide. Cependant, la mesure de l'épaisseur de l'intima-media de l'aorte abdominale (IMAO) pourrait être un marqueur plus sensible chez l'enfant et l'adolescent car les changements structuraux de l'aorte apparaissent plus précocement que ceux de la carotide.

Le but de ce travail était d'effectuer une revue systématique et une méta-analyse recherchant les facteurs de risque au cours des 1 000 premiers jours de vie associés à une épaisseur de l'IMAO plus importante dans l'enfance et à l'adolescence.

Les articles ont été recherchés à partir de moteurs de recherche (MEDLINE, Embase, AMED, etc.) de la création jusqu'à juillet 2021. Les études éligibles étaient celles relatant la mesure de l'épaisseur de l'IMAO dans un groupe exposé par rapport à un groupe contrôle, réalisées chez des fœtus, enfants ou adolescents de moins de 20 ans. Ces études étaient de type observationnel, suivi de cohorte, cas-contrôle et transversales. L'exposition était limitée de la conception à l'âge de 2 ans. Les données étaient extraites par un *reviewer* et validées par un second.

Au total, 8 657 articles ont été identifiés, 34 étaient éligibles dans la méta-analyse. L'âge des participants lors de la mesure de l'épaisseur de l'IMAO s'échelonnait de 22,9 semaines de gestation à 10,9 ans. Toutes les études étaient réalisées à l'hôpital, les patients contrôles étaient appariés sur l'âge et le sexe. Les facteurs associés à une épaisseur plus importante de l'IMAO dans la méta-analyse étaient : un enfant petit pour l'âge gestationnel dans quatorze études, avec une différence moyenne de 0,082 mm (IC95 % : 0,051-0,112 ; $p < 0,001$), un RCIU dans six études avec une différence moyenne de 0,198 mm (IC95 % : 0,088-0,309 ; $p < 0,001$), une prééclampsie dans deux études avec une différence moyenne de 0,038 mm (IC95 % : 0,024-0,051 ; $p < 0,001$) et un nouveau-né grand pour l'âge avec une différence moyenne de 0,089 (IC95 % : 0,043-0,136 ; $p < 0,001$). Étudiés dans un seul travail, le tabagisme, l'obésité maternelle, une conception par FIV, l'HTA tardive et

un déficit en vitamine D pendant la grossesse était associés à une épaisseur plus importante de l'IMAO. La proportion de masse grasse du nouveau-né et l'existence d'une chorioamnionite n'étaient pas associées à des modifications de la structure artérielle. Dans les modèles de régression, l'âge maternel élevé ($p < 0,001$), un tabagisme important ($p = 0,04$) et un petit poids pour l'âge gestationnel ($p < 0,001$) étaient associés à une plus grande différence de l'épaisseur de l'IMAO chez les prématurés que chez les contrôles.

Cette méta-analyse met en évidence que certains facteurs, comme un enfant petit pour l'âge gestationnel, un retard de croissance intra-utérin, une prééclampsie et un nouveau-né grand pour l'âge gestationnel, sont associés à une augmentation de l'épaisseur IMAO. Ainsi un suivi régulier de ces patients est nécessaire au niveau CV pour mettre en place des mesures préventives.

Traitement des œsophagites à éosinophiles des jeunes adultes et adolescents par dupilumab

DELLON ES, ROTENBERG ME, COLLINS MH *et al.* Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*, 2022;387:2317-2330.

Les œsophagites à éosinophiles sont des pathologies chroniques, impliquant une inflammation de type 2, dont la prévalence et l'incidence augmentent actuellement dans la population pédiatrique et chez l'adulte jeune. Devant une dysphagie, le diagnostic est fait par l'analyse histologique de biopsies de l'œsophage, réalisées lors d'une endoscopie digestive haute, retrouvant plus de quinze éosinophiles par champ à fort grossissement. Les traitements standards sont les inhibiteurs de la pompe à protons, un régime d'éviction d'éventuels aliments en cause et des corticoïdes déglutis ; cependant, la réponse aux traitements est variable et certains patients font des rechutes fréquentes. Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui bloque une partie du récepteur commun de l'IL 4 et IL 13, cytokines impliquées dans l'inflammation de type 2. Ce traitement est déjà utilisé dans le traitement de la dermatite atopique, l'asthme, les rhinosinusites chroniques avec polypes.

Le but de cet essai de phase 3 était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab à la dose de 300 mg hebdomadaire ou toutes les deux semaines par rapport à un placebo chez des patients de plus de 12 ans.

Les patients étaient randomisés selon leur âge, en double aveugle, en deux parties pour recevoir en sous-cutané selon un ratio 1 : 1 du dupilumab toutes les semaines ou un placebo pendant 24 semaines (partie A), soit selon un ratio 1 : 1 : 1 du

dupilumab toutes les semaines ou toutes les deux semaines ou un placebo (partie B) pendant 24 semaines. L'objectif principal était de définir à 24 semaines le taux de rémission histologique (moins de six éosinophiles par champ) et évaluer par rapport à l'inclusion la diminution des signes de dysphagie à partir d'un questionnaire spécifique (DSQ) dont le score s'échelonnait entre 0 et 84, selon l'ordre croissant des symptômes.

Les données démographiques et cliniques n'étaient pas différentes. Selon les groupes, il y avait respectivement 23 et 33 % de patients adolescents pour les parties A et B, la durée moyenne d'évolution de la maladie était pour les deux parties de 5 et 5,6 ans et le score de dysphagie de 33,6 et 36,7.

Pour la partie A, une rémission histologique était retrouvée pour 25 des 42 patients (60 %) ayant reçu du dupilumab hebdomadaire et chez 2/39 (5 %) ayant reçu le placebo, soit une différence de 55 points de pourcentage (IC95 % : 40 à 71, $p < 0,001$). Pour la partie B, une rémission histologique était effective chez 47/80 (59 %) patients avec le dupilumab toutes les semaines, chez 49/81 (60 %) patients avec le dupilumab toutes les deux semaines et 5/79 (6 %) patients avec le placebo soit une différence de points de pourcentage de 54 (IC 95 % : 41-66; $p < 0,001$) entre le dupilumab par semaine et le placebo et de 56 points entre le dupilumab toutes les deux semaines et le placebo. Dans la partie A, les scores de dysphagie diminuaient en moyenne de $-21,92$ avec le dupilumab hebdomadaire vs $-9,60$ avec le placebo soit une différence de $-12,32$ points entre les deux groupes (IC95 % : $-19,11$ à $-5,54$; $p < 0,001$). Dans la partie B, les scores diminuaient de $-9,92$

(IC95 % : $-14,81$ à $-5,02$) entre le groupe dupilumab hebdomadaire et placebo mais la diminution n'était que de $-0,51$ (IC95 % : $-5,42$ à $4,41$) entre le groupe dupilumab toutes les deux semaines et le placebo.

60 à 86 % ont présenté des effets secondaires. Le plus fréquent d'entre eux étant une réaction au point d'injection. Pour les deux parties, neuf patients ont présenté des effets indésirables sérieux ayant nécessité l'arrêt du traitement (sept avec le dupilumab hebdomadaire, un avec le dupilumab toutes les deux semaines et un avec le placebo).

Ce travail montre, qu'en comparaison d'un placebo, le dupilumab à la dose de 300 mg administré toutes les semaines en sous-cutané est efficace dans plus de la moitié des cas en termes de rémission histologique chez les jeunes adultes et adolescents présentant une œsophagite à éosinophiles, le plus souvent réfractaire au traitement antérieur. Cette administration hebdomadaire améliore significativement les scores de dysphagie ce qui n'est pas le cas avec des injections toutes les deux semaines par rapport à un placebo. Enfin, les effets secondaires du traitement sont acceptables.



J. LEMALE

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