

Analyse bibliographique

Intérêt d'un traitement par golimumab lors de la découverte d'un diabète de type 1 chez l'enfant

QUATTRIN T, HALLER MJ, STECK AK *et al.* Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type I diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383:2007-2016.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la disparition progressive des cellules bêta du pancréas, nécessitant un traitement par insuline. En dépit des avancées thérapeutiques ces dernières années, le contrôle métabolique des patients atteints d'un diabète de type 1 reste parfois compliqué. Ainsi, la mise en place d'un traitement prévenant ou retardant la destruction des cellules bêta du pancréas pourrait être intéressante. On sait, par ailleurs, que les diabétiques nouvellement diagnostiqués ont des taux sériques de TNF α élevés. Cette cytokine a une toxicité directe sur les cellules bêta du pancréas.

Le but de ce travail était d'évaluer si le golimumab, un anticorps monoclonal spécifique du TNF α habituellement utilisé dans les pathologies inflammatoires, préservait les cellules bêta du pancréas et améliorait le contrôle métabolique des patients nouvellement diagnostiqués pour un diabète de type 1.

Il s'agissait d'un essai de phase II randomisé, contrôlé en double aveugle, réalisé dans 27 états des États-Unis chez des jeunes âgés de 6 à 21 ans dont le diagnostic de diabète de type 1 venait d'être porté. Les patients étaient randomisés pour recevoir une injection de golimumab ou de placebo toutes les 2 semaines pendant 52 semaines, suivi d'une phase de 52 semaines de suivi. L'objectif principal était d'évaluer la sécrétion endogène d'insuline en étudiant l'aire sous la courbe (ASC) du peptide C 4 heures après un repas. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les variations de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), le nombre d'hypoglycémies, les changements de sécrétion d'insuline à la mise en place et à la fin du traitement. Enfin, les effets secondaires étaient rapportés.

Sur les 108 patients éligibles, 84 ont été randomisés pour recevoir le golimumab (n = 56) ou le placebo (n = 28). Les caractéristiques démographiques et anthropométriques étaient les mêmes dans les 2 groupes avec un âge de moyen de 14 ans et entre 55 et 64 % de garçons. À l'issue des 52 semaines de traitement, en moyenne 24,2 injections de golimumab et 24,9 de placebo avaient été réalisées. L'ASC du peptide C passait de $0,78 \pm 0,40$ à $0,64 \pm 0,42$ pmol/mL dans le groupe golimumab *versus* $0,88 \pm 0,63$ à $0,43 \pm 0,39$ pmol/mL dans le groupe placebo, soit une diminution moyenne de 12 % dans le groupe traité *versus* 56 % dans le groupe contrôle. Cette différence entre les 2 groupes était observée dès la 12^e semaine de traitement. À la fin du traitement, le contrôle glycémique (HbA1c) était similaire dans les groupes golimumab et placebo ($7,3 \pm 1,5$ *versus* $7,6 \pm 1,2$ %). Alors que la dose totale quotidienne d'in-

suline était identique dans les 2 groupes au début de l'étude, celle-ci était plus faible à la semaine 52 dans le groupe golimumab soit 0,51 *versus* 0,69 U/kg/j dans le groupe placebo. À l'issue du traitement, le nombre d'hypoglycémies n'avait pas été différent entre les 2 groupes mais, en analyses *post-hoc*, le nombre d'hypoglycémies modérées au cours des 52 semaines de traitement était 36 % plus bas dans le groupe golimumab par rapport au placebo chez les patients de moins de 18 ans. À la semaine 52, 41 % des patients du groupe golimumab avaient une augmentation ou une diminution inférieure à 5 % de l'ASC du peptide C *versus* 11 % dans l'autre groupe.

Au cours de l'étude, 30 (54 %) patients du groupe golimumab ont développé des anticorps anti-médicament mais cela n'était pas corrélé à l'efficacité du traitement ni à une réaction au site d'injection. Le nombre d'effets secondaires n'était pas différent dans les 2 groupes, il n'y avait aucune infection sévère rapportée.

Cette étude de phase II montre que le golimumab entraîne une meilleure sécrétion d'insuline chez les jeunes diabétiques nouvellement diagnostiqués. Il permet dans les premiers mois de diminuer les doses d'insuline utilisées par rapport au placebo. Ces résultats doivent être confirmés, notamment avec un nombre de participants plus important.

L'exposition au plomb dans l'enfance entraîne-t-elle une modification des structures cérébrales à l'âge adulte ?

REUBEN A, ELLIOTT ML, ABRAHAM WC *et al.* Association of childhood lead exposure with MRI measurements of structural brain integrity in midlife. *JAMA*, 2020;324:1970-1979.

L'exposition au plomb est neurotoxique chez l'enfant, elle entraîne des anomalies du développement cérébral responsables de troubles moteurs, émotionnels et de capacités intellectuelles diminuées. Cependant, les conséquences à long terme d'une exposition précoce restent imprécises, des études antérieures ont suggéré qu'il existait à l'âge adulte un déclin cognitif. L'étude de Dunedin a été créée pour tester l'hypothèse qu'une exposition au plomb dans l'enfance est associée à des anomalies des structures cérébrales à l'IRM à l'âge adulte, potentiellement responsables d'un risque plus important de développement de maladies neurodégénératives.

Le but de ce travail était de montrer une association entre l'exposition au plomb dans l'enfance et la survenue d'anomalies cérébrales à l'IRM à l'âge adulte.

Les participants de la cohorte de Dunedin nés entre 1972 et 1973 en Nouvelle-Zélande, âgés de 45 ans en 2019 et ayant

participés à la première étude à l'âge de 3 ans étaient éligibles. Cette cohorte était évaluée régulièrement tous les 2 ans à l'âge pédiatrique puis 2 fois par décennie. À l'âge de 11 ans, un dosage sanguin du plomb était effectué. À l'âge de 45 ans, les participants passaient tous une IRM cérébrale évaluant les substances grise et blanche et l'âge cérébral (algorithme calculant la différence avec l'âge chronologique). Par ailleurs, les fonctions cognitives étaient étudiées avec le test de performance de Wechsler. Un ajustement était réalisé avec les covariables telles que le sexe, le quotient intellectuel (QI) maternel et les conditions socio-économiques.

Sur les 1 037 patients de la cohorte initiale, 997 étaient encore vivants à 45 ans, 564 (57 %) avaient eu un dosage du plomb à l'âge de 11 ans. Parmi ceux-ci, 54 % étaient des garçons. Les taux sanguins de plomb s'échelonnaient de 4 à 31 µg/dL (moyenne de 10,99 ± 4,63). Les taux sanguins étaient significativement plus bas chez les filles (moyenne 10,42 µg/dL) que chez les garçons (11,48 µg/dL), soit une différence de -1,06 (IC 95 % : -1,82 à -0,30 ; p = 0,007). Il n'existait pas de corrélation significative entre le milieu socio-économique et l'exposition au plomb (r = -0,01).

Après ajustement sur les différentes covariables, chaque augmentation de 5 µg/dL du taux sanguin de plomb dans l'enfance était significativement associée à une diminution de 1,19 cm² de l'aire corticale (IC 95 % : -2,35 à -0,02 ; p = 0,05), de 0,10 cm³ du volume de l'hippocampe (IC 95 % : -0,17 à 0,03 ; p = 0,006) et à une augmentation de l'index d'âge cérébral de 0,77 an à 45 ans (IC 95 % : 0,02 à 1,51 ; p = 0,05). En revanche, il n'y avait pas d'association significative entre les taux san-

guins de plomb, l'épaisseur corticale moyenne et le volume de matière blanche.

Concernant les fonctions cognitives, chaque augmentation de 5 µg/dL du taux sanguin de plomb dans l'enfance était significativement associée à une diminution de 2,07 points de QI à l'âge de 45 ans (IC 95 % : -3,39 à -0,74 ; p = 0,002) et à une augmentation de 0,12 point du score de problèmes cognitifs (IC 95 % : 0,01 à 0,23 ; p = 0,03). Cependant, il n'y avait pas d'association entre les taux sanguins de plomb dans l'enfance et la survenue de troubles cognitifs rapportés par les participants eux-mêmes.

Cette étude longitudinale avec le suivi d'une cohorte pendant 34 ans montre qu'une exposition au plomb dans l'enfance a un impact sur certaines structures cérébrales à l'âge adulte, pouvant entraîner des modifications cognitives. Cette étude est cependant observationnelle, menée dans un seul pays, avec l'absence de mesure cumulative de l'exposition au plomb. D'autres travaux sont nécessaires pour évaluer si ces différences structurelles cérébrales et cognitives sont associées à un plus grand risque de maladie neurodégénérative au cours de la vie.



J. LEMALE

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