

Analyse bibliographique

Traitement des nourrissons hospitalisés pour une infection à VRS par ziresovir

ZHAO S, SHANG Y, YIN Y *et al.* Ziresovir in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med*, 391;12: 1096-1107.

Le virus du VRS engendre des millions d'hospitalisations dans le monde. La mise en place l'année dernière du nirsevimab, un anticorps anti-VRS, comme prophylaxie a permis une réduction drastique de l'incidence des infections respiratoires basses liées au VRS. Cependant, certains enfants sont encore hospitalisés à cause de ce virus et il n'existe, à ce jour, pas de traitement curatif efficace pour ces patients.

Le ziresovir est un inhibiteur sélectif de la protéine F du VRS administré oralement.

Le but de cette étude de phase III était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du ziresovir chez des enfants de 1 à 24 mois hospitalisés pour une infection à VRS.

Il s'agissait d'un essai randomisé, en double aveugle, placebo-contrôle, réalisé dans 30 départements cliniques de 28 hôpitaux chinois. Les nourrissons étaient randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir oralement toutes les 12 h pendant 5 jours soit du ziresovir, 10 mg jusqu'à 5 kg, 20 mg de 5 à 10 kg et 40 mg de 10 à 20 kg, soit un placebo.

Le critère de jugement principal était une baisse, entre l'inclusion et le 3^e jour, correspondant à 48 h complètes de traitement, du score de bronchiolite de Wang. Cet outil de mesure des symptômes cliniques liés à l'infection respiratoire basse comprenait quatre items : la fréquence respiratoire, le *wheezing*, le tirage intercostal et l'état général (irritabilité, léthargie, baisse de la prise alimentaire) noté de 0 (normal) à 3 (sévère). Les critères de jugements secondaires étaient la modification de la charge virale au 5^e jour, les modifications du score de Wang chez les nourrissons avec un score de Wang initial > 8 et les enfants de moins de 6 mois. La population en intention de traiter incluait tous les participants avec une infection à VRS confirmée qui recevait au moins une dose de ziresovir ou placebo alors que la population de sécurité désignait tous les participants recevant au moins une dose de traitement ou placebo.

Au total, 244 enfants (74 % de garçons) d'âge moyen de 6,3 (+/- 4,8) mois ont été inclus dans la population en intention de traiter et 302 (74 % de garçons) d'âge moyen de 6,2 (+/- 4,6) mois dans la population de sécurité. Le score de Wang moyen initial était de 6,7 (+/- 1,6) points et la charge virale moyenne de 7,4 +/- log copies/mL. Une réduction du score de Wang au 3^e jour était significativement plus importante dans le groupe ziresovir par rapport au placebo (-3,4 points (IC95 % : -3,7 à

-3,1) vs -2,7 points (IC95 % : -3,1 à -2,2) soit une différence de -0,8 points (p = 0,002). La réduction de la charge virale au 5^e jour était plus grande dans le groupe ziresovir par rapport au placebo (-2,5 vs -1,9 log copies/mL) soit une différence de -0,6 log copies/mL (IC95 % : -1,1 à -0,2).

En analyse de sous-groupe, les nourrissons ayant des scores initialement > 8 ou ayant moins de 3 mois avaient des améliorations significatives du score de Wang avec le traitement, par rapport au placebo.

L'incidence des effets secondaires était de 16 % dans le groupe ziresovir et de 13 % dans le groupe placebo. Dans ce premier groupe, 3 % des participants ont interrompu le traitement et la moitié de ceux-ci ont arrêté l'essai pour un rash cutané, une thrombopénie et deux pour des complications respiratoires. Les effets secondaires les plus fréquents, liés respectivement au ziresovir ou au placebo, étaient une diarrhée (4 et 2 % des enfants), une élévation des transaminases (3 et 3 %) et un rash (2 et 1 %). Enfin, une résistance au médicament associée à une mutation était observée dans 9 % des cas dans le groupe ziresovir.

Dans cet essai de phase III, les enfants de 1 à 24 mois hospitalisés pour une infection à VRS traités par ziresovir présentaient une amélioration significative des signes et symptômes cliniques après 48 h de traitement par rapport à ceux recevant un placebo. Même si le score de Wang n'est pas validé au niveau international et que l'étude se déroule dans un seul pays, l'efficacité de ce traitement et l'absence d'effet secondaire significatif en comparaison du placebo sont satisfaisantes pour son utilisation chez le nourrisson.

Traitement par liraglutide des enfants obèses de 6 à 12 ans

FOX C, BARRIENTOS-PEREZ M, BOMBERG EM *et al.* Liraglutide for children 6 to < 12 years of age with obesity-A randomized trial. *N Engl J Med*, 2024: in press.

Le traitement de l'obésité de l'enfant comprend des mesures hygiéno-diététiques avec la mise en place d'un régime hypocalorique. Cependant, le maintien de ce dernier dans la durée est compliqué.

Les analogues du GLP1, le liraglutide et le sémaglutide, ont été approuvés par les agences américaine et européenne du médicament chez les patients obèses à partir de l'âge de 12 ans en plus des mesures diététiques. Ces traitements agissent en augmentant le signal de satiété, réduisant ainsi l'appétit.

■ Analyse bibliographique

En parallèle, ils induisent une augmentation post-prandiale des taux d'insuline et une diminution de la sécrétion du glucagon.

Le but de ce travail était d'étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi du liraglutide par rapport à un placebo en plus des interventions diététiques chez des enfants obèses de 6 à 12 ans.

Il s'agissait d'un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, placebo-contrôle, réalisé dans 23 services de neuf pays différents à partir de mars 2021. Les participants étaient des enfants âgés de 6 à 12 ans avec un indice de masse corporelle (IMC) > 95^e percentile, sans diabète associé ni cause secondaire d'obésité.

Après une période de *screening* de 2 semaines, au moment de la randomisation, les enfants recevaient pendant 56 semaines selon un ratio 2:1 soit du liraglutide, augmenté progressivement jusqu'à 3 mg sur 12 semaines, soit un placebo, en une injection quotidienne sous-cutanée. En parallèle, ils recevaient des conseils diététiques personnalisés à chaque visite et étaient encouragés à pratiquer une activité sportive modérée à intense 1 h/j. Après la phase de traitement, les enfants entraient dans une période de suivi de 26 semaines.

L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de changement de l'IMC. Les objectifs secondaires étaient d'observer le pourcentage de changement de poids et la diminution de l'IMC d'au moins 5 % par rapport à l'inclusion. Les effets secondaires des traitements étaient rapportés.

Au total, 82 enfants ont été inclus, 56 dans le groupe liraglutide et 26 dans le groupe placebo.

À la semaine 56, le pourcentage moyen de changement de l'IMC par rapport à l'inclusion était de -5,8 % dans le groupe

liraglutide vs 1,6 dans le groupe placebo, soit une différence de -7,4 points de pourcentages (IC95 % : -11,6 à -3,2 ; $p < 0,001$). Le pourcentage moyen de changement de poids était de 1,6 % avec le liraglutide et de 10 % avec le placebo, soit une différence de -8,4 points de pourcentage (IC95 % : -13,4 à -3,3 ; $p = 0,001$).

Une réduction de l'IMC d'au moins 5 % était observée chez 46 % des enfants ayant reçu le liraglutide et 9 % de ceux ayant reçu le placebo soit un odd ratio ajusté de 6,3 (IC95 % : 1,4 à 28,8 ; $p = 0,02$).

Des effets secondaires étaient notés chez 89 % et 88 % des enfants des groupes liraglutide et placebo respectivement. Les effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) étaient les plus fréquents, surtout dans le groupe liraglutide où ils atteignaient 80 % contre 54 % dans l'autre groupe. Ils n'avaient pas d'impact sur la croissance staturopondérale.

Ce travail montre que, comme chez l'adolescent, le liraglutide associé à des mesures hygiéno-diététiques permet, chez les enfants de 6 à 12 ans, une plus grande réduction de l'IMC que le placebo. Une phase d'extension de l'essai est en cours pour voir l'efficacité et la tolérance sur le long terme.



J. LEMALE

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