

I Analyse bibliographique

Impact de la génétique et des facteurs environnementaux précoces dans le développement des caries dentaires chez l'enfant

SILVA MJ, KILPATRICK NM, CRAIG JM *et al.* Genetic and early-life environmental influences on dental caries risk: a twin study. *Pediatrics*, 2019;143:167-174.

Malgré une amélioration des systèmes de prévention de l'hygiène bucco-dentaire, 60 à 90 % des enfants d'âge scolaire à travers le monde présentent des caries dentaires. Des liens entre facteurs génétiques et caries ont été rapportés dans plusieurs études mais aucun travail n'a, à ce jour, mis en évidence une association forte. Des études comparatives chez des jumeaux mono et dizygotes seraient utiles pour déterminer la part génétique de la part environnementale. De même, l'étude de facteurs environnementaux très précoces, *in utero*, pourrait apporter des nouvelles données.

Le but de ce travail était d'étudier, dans le suivi longitudinal prospectif d'une cohorte de jumeaux, les facteurs de risque fœtaux et développementaux ainsi que le rôle de l'influence génétique et environnementale dans la survenue des caries chez l'enfant.

Les auteurs ont recueilli au sein de la cohorte australienne PETS établie en 2007, comprenant 250 mères et leurs jumeaux, les données médicales maternelles avant et pendant la grossesse, la consommation d'alcool, de tabac et de médicaments et les données concernant les enfants à la naissance et pendant la période néonatale. Un dosage de la 25OHD3 était effectué à 28 SA et à la naissance des enfants. 244 paires de jumeaux ont été revues à 18 mois avec un interrogatoire sur leur alimentation, leur prise éventuelle de médicaments et leurs antécédents médicaux. À l'âge de 6 ans, une évaluation dentaire était réalisée pour évaluer le nombre de caries et leur gravité, et pour rechercher une hypominéralisation molaire-incisive (HMI), anomalie du développement de l'émail.

345 enfants ont participé à l'étude (69 % de la cohorte initiale), 172 paires de jumeaux (101 dizygotes et 71 monozygotes) ont eu une évaluation complète. 80,3 % des enfants étaient âgés entre 6 et 7 ans et 53,6 % étaient des filles. Les scores d'évaluation du niveau socio-économique étaient plus élevés dans cette cohorte que dans la population générale australienne. 111 enfants (32,2 %) ont eu en moyenne 3 dents cariées (médiane = 2). 83 enfants (24,1 %) avaient des caries avancées touchant en moyenne 2,8 dents. Il n'y avait pas d'évidence de concordance élevée chez les jumeaux monozygotes par rapport aux dizygotes avec une différence de 0,05 (IC 95 % : -0,14 à 0,25 ; p = 0,30) et de 0,00 (IC 95 % : -0,26 à 0,26 ; p = 0,50) pour les caries et les caries sévères respectivement. Ces données ne changeaient pas en régression logistique après ajustement sur des facteurs de risques connus.

En revanche, après ajustement sur des facteurs confondants, l'existence d'une HMI (OR 2,15 ; IC 95 % : 1,04 à 4,47 ; p = 0,04), d'une eau communale non fluorée (OR 5,98 ; IC 95 % : 1,59 à 22,55 ; p = 0,01) et d'une grossesse bichoriale étaient associées à un risque de caries. En plus de ces covariables, l'obésité maternelle était associée à un risque de caries sévères chez l'enfant (OR 2,68 ; IC 95 % : 1,19 à 6,08 ; p = 0,02). Bien qu'il n'y ait pas d'évidence d'association entre des caries avancées et les taux de vitamine D à la naissance chez les paires de jumeaux discordants pour le statut en vitamine D, il existait une évidence forte d'une association entre les paires discordantes après ajustement sur l'HMI, l'obésité maternelle, une eau communale non fluorée et la chorionicité.

Ce premier travail longitudinal prospectif, réalisé chez des paires de jumeaux mono et dizygotes, montre que les facteurs environnementaux plus que génétiques sont prédominants dans la survenue de caries dans l'enfance. La faible teneur en fluor de l'eau, l'obésité maternelle, l'HMI favorisant le risque carieux sont des facteurs modifiables pour lesquels des interventions précoces sont possibles.

Liraglutide : un nouveau traitement dans le diabète de type 2 de l'enfant ?

TAMBORLANE WV, BARRIENTOS-PÉREZ M, FAINBERG U *et al.* Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019: in press.

L'incidence du diabète de type 2 est en augmentation dans la population pédiatrique. La metformine est le traitement de choix dès le début de la maladie. Cependant, le dysfonctionnement rapide des cellules β , associé à une insulino-résistance sévère, entraîne progressivement une perte du contrôle glycémique malgré le traitement en monothérapie. L'utilisation de l'insuline, seul autre traitement validé chez l'enfant, est alors nécessaire. Il existe chez l'adulte plusieurs autres molécules non disponibles en pédiatrie en l'absence d'essai clinique effectué.

Un essai de phase 2 réalisé chez l'adulte avec un analogue du GLP1, le liraglutide, a montré une efficacité dans le contrôle du diabète avec des doses pouvant être utilisées chez l'enfant. Cela a conduit à la réalisation d'un essai de phase 3 initié en 2012 chez l'enfant et l'adolescent avec un suivi de 4 ans et 4 mois.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi, dans le diabète de type 2, du liraglutide ajouté à la metformine (avec ou sans insuline) chez l'enfant et l'adolescent. Il s'agit d'un essai randomisé, placebo-contrôle,

réalisé dans 84 sites de 25 pays différents, en double aveugle sur une période de 26 semaines puis en *open-label* sur une période d'extension de 26 autres semaines.

Ont été inclus des enfants de 10 à 17 ans présentant un diabète de type 2 traités par metformine (et \pm de l'insuline), avec une hémoglobine glyquée (HbA1c) entre 6,5 et 11 % et un indice de masse corporelle supérieur au 85^e percentile. Les patients avec un diabète de type 1, un peptide-C à jeun inférieur à 0,6 ng/mL, prenant d'autres antidiabétiques que la metformine ou ayant des antécédents médicaux sévères étaient exclus. Les patients étaient randomisés pour recevoir en injection sous-cutanée soit du liraglutide débuté à la dose de 0,6 mg et augmenté progressivement jusqu'à 1,8 mg/jour, soit un placebo. À la visite de 26 semaines, les enfants recevant le placebo l'arrêtaient en continuant la metformine seule.

Entre 2012 et 2018, 134 enfants ont reçu au moins une dose de liraglutide (66 patients) ou de placebo (68 patients). 90,9 % des enfants dans le groupe liraglutide et 84,1 % dans le groupe placebo ont complété la première phase de l'étude. Les caractéristiques démographiques des enfants étaient les mêmes avec un âge moyen de 14,6 ans (\pm 1,7). À 26 semaines, l'HbA1c moyenne était réduite de 0,64 % dans le groupe liraglutide alors qu'elle augmentait de 0,42 % dans l'autre groupe, correspondant à une différence estimée de traitement de -1,06 % (IC 95 % : -1,65 à -0,46 ; $p < 0,001$). Cette différence estimée augmentait à la 52^e semaine à -1,30 % (IC 95 % : -1,89 à -0,70). 63,7 % *versus* 36,5 % des patients respectivement dans le groupe liraglutide et placebo obtenaient des taux d'HbA1c

inférieurs à 7 % ($p < 0,001$). La glycémie à jeun diminuait à 26 et 52 semaines avec le liraglutide alors qu'elle augmentait dans le groupe placebo.

Concernant la tolérance, le taux d'effets secondaires par patient-année était plus élevé dans le groupe liraglutide par rapport au placebo, avec notamment une incidence plus élevée de troubles digestifs à type de nausées essentiellement. Le pourcentage d'hypoglycémie était également plus important dans le groupe liraglutide par rapport au placebo mais aucune hypoglycémie sévère n'était observée. Les taux de lipase et de calcitonine étaient normaux dans les deux groupes au cours du traitement.

Cette étude met en évidence l'efficacité du liraglutide jusqu'à 1,8 mg/jour en plus de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 de l'enfant et l'adolescent, avec un meilleur contrôle de l'HbA1c. Après la réalisation d'autres essais dans des populations pédiatriques plus diversifiées, il pourrait devenir un traitement adjuvant utile, sous réserve de sa tolérance digestive.



J. LEMALE

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