

■ Analyse bibliographique

■ Utilisation du propranolol oral dans les hémangiomes infantiles : quelles sont les données sur la tolérance ?

DROITCOURT C *et al.* Safety of oral Propranolol for infantile hemangioma. *Pediatrics*, 2018;141:e20173783.

Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs des tissus mous dont la prévalence précise n'est pas connue mais estimée à 4-5 % chez les enfants de race blanche. L'évolution naturelle comprend 3 phases cliniques. Ces tumeurs apparaissent dans les jours ou semaines après la naissance puis ont une phase de croissance jusqu'à 6 mois, suivie d'une phase de stabilisation jusqu'à 12-18 mois et enfin une phase d'involution progressive. Une régression complète est observée dans plus de 80 % des cas à 4 ans. Cependant, un traitement est parfois nécessaire pour éviter ou traiter une complication. En 2008, un essai randomisé français en double aveugle a confirmé l'efficacité et la tolérance du propranolol oral à la dose de 3 mg/kg/j. En 2014, le traitement a été approuvé par l'agence européenne du médicament. Depuis cette date, plusieurs effets secondaires graves, cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques ont été rapportés mais il est parfois difficile de différencier ces effets des complications liées à l'hémangiome ou aux syndromes parfois associés à ceux-ci.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la sécurité d'utilisation du propranolol oral à partir des données observationnelles françaises.

À partir du registre de l'Assurance maladie et des codes diagnostiques d'hospitalisation, les données des enfants de moins de 3 ans ayant eu au moins une délivrance du médicament entre juillet 2014 et juin 2016 ont été retrouvées. L'analyse concernait 1 484 enfants "sains" c'est-à-dire sans pathologie cardiaque, respiratoire ou métabolique associées à l'hémangiome et 269 enfants avec au moins une de ces 3 complications.

Sur les 1 753 enfants inclus, 23,9 % étaient nés prématurément. Avant le traitement par propranolol oral, 6,2 % avaient reçu du timolol ophtalmique et 16 % des corticoïdes systémiques. L'âge moyen de début du traitement était de 5,7 mois [0-35] et l'âge médian de 4 mois. La plupart des enfants ne recevaient qu'une seule cure de médicament avec une durée médiane de 5,4 mois [3,2-7,5]. Au cours de la période d'exposition, 2 enfants sains ont eu une complication cardiovasculaire (une hypotension et une bradycardie) ayant conduit à une suspension du traitement quelques mois. Sur le plan respiratoire, 51 événements respiratoires aigus étaient notés, il existait un risque significativement augmenté d'hospitalisation pour bronchiolite en cas de traitement par rapport à la population non traitée avec un indice standardisé de morbidité (ISM) de 1,6 [IC 95 % : 1,1-2,1]. Sur le plan métabolique, 3

hypoglycémies étaient observées sans risque relatif identifié. Chez les enfants ayant des pathologies associées, parmi les 133 ayant une cardiopathie congénitale, 11 ont présenté un événement indésirable principalement un trouble de la conduction correspondant à un ISM de 6 [2,5-9,6]. Les ISM n'étaient pas significativement augmentés pour les événements respiratoires et métaboliques dans cette population.

Cette étude confirme sur une large population d'enfants la bonne tolérance du propranolol oral dans le traitement des hémangiomes infantiles chez les enfants sains. Des effets secondaires plus fréquents, essentiellement cardiovasculaires, sont observés chez des enfants présentant des hémangiomes dans le cadre de syndromes ou de pathologies sous-jacentes nécessitant une précaution d'emploi dans cette population.

■ Facteurs de risque et épidémiologie des infections chez le jeune enfant

VISSING NW *et al.* Epidemiology and risk factors of infection in early childhood. *Pediatrics*, 2018;144:e20170933.

Le jeune enfant présente de nombreux épisodes infectieux dans les 3 premières années de vie. Même si ces infections ont une évolution la plupart du temps favorable, elles ont un impact considérable sur la qualité de vie et ont des répercussions en termes de santé publique avec un absentéisme professionnel pour les parents et une contamination fréquente de la fratrie. Différents facteurs de risque ont été suspectés dans les études comme l'absence d'allaitement maternel, un tabagisme passif ou encore un mode de garde collectif. Cependant, il existe un manque de reproductibilité d'une étude à l'autre.

Le but de ce travail était de caractériser l'épidémiologie des infections simples des enfants au cours des 3 premières années de vie à partir d'une cohorte longitudinale danoise (COPSAC₂₀₀₀) et d'identifier d'éventuels facteurs de risque associés à ces infections.

COPSAC₂₀₀₀ est une étude de cohorte comprenant 411 enfants nés de mères asthmatiques qui évalue la survenue d'un asthme dans l'enfance. Les enfants nés avant 36 SA, avec des malformations congénitales et/ou une histoire d'infection respiratoire basse au cours du premier mois de vie ont été exclus. Les enfants étaient vus en consultation à 1 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, les différents épisodes infectieux étaient répertoriés et classés en infections respiratoires hautes ou basses, infections digestives et fièvre isolée.

Sur les 334 enfants inclus, 98 % étaient vaccinés selon les recommandations. L'incidence médiane d'infections avant

l'âge de 3 ans était de 14 infections par enfant (moyenne de 15 infections [2-43]). Les infections respiratoires étaient les plus fréquentes avec une médiane de 10 infections par enfant correspondant à 71 % des infections totales. Un pic d'incidence était retrouvé à l'âge de 1 an avec une décroissance progressive du nombre d'infections dans la 3^e année de vie. Des variations saisonnières étaient également notées, les infections respiratoires étaient plus fréquentes l'hiver alors que les infections digestives et les fièvres isolées survenaient toute l'année. La durée médiane des infections était de 6 jours [3-8] avec un raccourcissement des épisodes avec l'âge. Une association inverse était observée entre la durée des infections respiratoires (IRR : 0,96 [0,92-1,00]) et digestives (IRR : 0,84 [0,73-0,96]) et l'âge de l'enfant alors que les fièvres isolées augmentaient avec l'âge (IRR : 1,10 [1,02-1,19]). Le nombre médian de jours d'infection avant 3 ans était de 94 jours [64-132], principalement en rapport avec une infection respiratoire haute (62 jours). Des antibiotiques étaient administrés dans 24,9 % des cas, surtout de l'amoxicilline (59,4 %).

Dans un modèle de régression de Poisson impliquant 18 variables, les facteurs de risque significativement associés à une infection étaient le nombre d'enfant garder ensemble (IRR ajusté (a) : 1,09 [1,02-1,16]) et l'espace pour chaque enfant dans les crèches, mesuré par m² par enfant (IRR ajusté : 0,96 [0,92-0,99]). Cette association était surtout retrouvée pour les infections respiratoires hautes alors que les infections respira-

toires basses étaient associées à une naissance par césarienne (IRRa : 1,49 [1,12-1,99]), un tabagisme maternel (IRRa : 1,66 [1,18-2,33]), une fratrie plus âgée (IRRa : 1,54 [1,19-2,01]) et l'âge d'entrée en collectivité (IRRa : 0,77 [0,65-0,91]). Aucune association n'était retrouvée pour les infections digestives et la fièvre isolée. Par une autre méthode d'analyse de régression impliquant 84 covariables, une exposition au tabac, un faible niveau socio-économique et la présence d'animaux domestiques pouvaient favoriser les infections dans 8,4 % des cas.

Ce travail met en évidence que l'incidence des infections chez l'enfant de moins de 3 ans est variable d'un enfant à l'autre avec une médiane de 14 infections par enfant. Le nombre important d'enfant et le manque d'espace en collectivité semblent être des facteurs de risque mais les facteurs environnementaux n'expliqueraient qu'une petite partie (8,4 %) des variations constatées d'un enfant à l'autre, suggérant ainsi que des facteurs génétiques sont majoritairement en cause dans la susceptibilité aux infections.



J. LEMALE

Service de gastroentérologie
et nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.