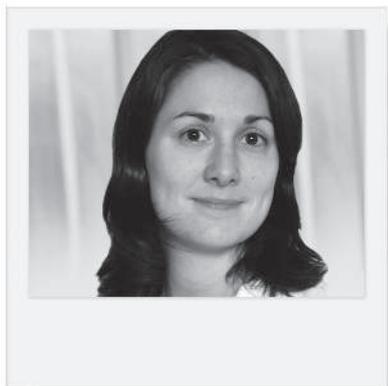


Prise en charge thérapeutique des hémangiomes infantiles

RÉSUMÉ : La découverte récente de l'efficacité du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles a révolutionné leur prise en charge. Malgré l'absence d'AMM à ce jour, des indications consensuelles ont été définies : hémangiome avec risque vital potentiel, avec risque fonctionnel, avec ulcération douloureuse, associé à un syndrome PHACE, mais également lorsqu'il existe un risque important de séquelles esthétiques. La prescription de cette molécule s'inscrit dans le cadre réglementaire d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Après bilan cardiologique préthérapeutique, l'initiation du traitement se fait en milieu spécialisé avec un monitoring tensionnel. La tolérance est globalement excellente.



→ **M. SAINT-JEAN, S. BARBAROT**
Clinique dermatologique,
UF de dermatologie pédiatrique,
CHU Hôtel-Dieu, NANTES.

La stratégie de traitement des hémangiomes infantiles a été révolutionnée par la découverte fortuite en 2008 de l'efficacité du propranolol dans cette maladie [1]. Depuis, plusieurs études ouvertes ont confirmé ces résultats dans différents types d'hémangiomes infantiles et ce traitement est aujourd'hui utilisé en première intention en France dans la plupart des cas nécessitant un traitement. Cependant, le propranolol ne dispose pas à ce jour d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

Une étude internationale visant à démontrer l'efficacité de cette molécule dans le traitement des hémangiomes infantiles est en cours [2] et permettra sans doute de répondre à certaines questions restant encore en suspens.

Quels hémangiomes infantiles nécessitent un traitement ?

La plupart des hémangiomes infantiles ne nécessitent pas de traitement mais

une surveillance clinique rapprochée et régulière pendant la phase de croissance, c'est-à-dire pendant les 3 à 12 premiers mois de vie.

Un traitement doit être proposé dans certains cas consensuels [3] :

- hémangiome infantile avec *risque vital* potentiel : localisation laryngée, localisation nasale obstructive, hémangiomatose miliaire avec hémangiome(s) hépatique(s) grave(s), dont le risque est la survenue d'une insuffisance cardiaque à débit élevé,
- hémangiome infantile dans le cadre d'un *syndrome PHACE sévère*,
- hémangiome infantile avec *risque fonctionnel* : atteinte orbitaire et péri-orbitaire, en particulier lorsqu'il existe une occlusion palpébrale ou un contact de l'hémangiome avec le globe oculaire (risque d'amblyopie),
- hémangiome infantile *ulcéré douloureux*.

Un traitement doit également être envisagé dans les cas à risque de séquelles esthétiques majeures, notamment dans les localisations cervico-faciales (volu-

mineux hémangiomes périfocaux, hémangiomes de la pointe du nez dits "Cyrano"). Il n'y a pas d'indication à traiter spécifiquement les hémangiomes infantiles congénitaux. Enfin, les hémangioendothéliomes kaposiformes et les angiomes en touffe (Glut-1 négatifs) compliqués ou non de phénomène de Kasabach-Merritt semblent ne pas répondre au propranolol.

Comment traiter ?

Le traitement médical utilisé en première intention en France est actuellement le propranolol. Une demande d'autorisation d'utilisation doit être adressée à l'AFSSAPS qui contrôle le respect des indications et autorise la mise en route du traitement dans le cadre réglementaire d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [4].

1. Initiation et bilan préthérapeutique

L'initiation du traitement est effectuée en milieu hospitalier spécialisé soit en hôpital de jour, soit au cours d'une courte hospitalisation de 24 heures en fonction des centres. Cette instauration doit se faire le plus précocement possible, dès la période néonatale si besoin, pendant la phase de croissance de l'hémangiome infantile. Il semble cependant que le propranolol soit également efficace sur les hémangiomes volumineux persistants après l'âge d'un an.

Le bilan préthérapeutique comporte le plus souvent un avis cardiopédiatrique, une échographie cardiaque et un électrocardiogramme afin d'éliminer une éventuelle contre-indication au traitement.

2. Posologie

Le propranolol est prescrit à une dose de 2 à 3 mg/kg/j en 2 à 3 prises orales par jour en solution buvable dans le cadre de l'ATU, voire en gélules reconstituées par la pharmacie de l'hôpital dans des

cas particuliers. Il est parfois conseillé de débiter à une dose de 0,5 mg à 1 mg/kg/jour pendant quelques jours (attitude non consensuelle, en attente des résultats des études en cours), puis d'augmenter progressivement la dose par paliers d'1 mg/kg/jour jusqu'à la dose efficace afin d'améliorer la tolérance [5]. La dose optimale en termes d'efficacité et de tolérance n'est actuellement pas connue.

3. Surveillance

Un monitoring de la tension artérielle et du pouls doit être réalisé de façon rapprochée lors de l'initiation du propranolol (fréquence et durée non consensuelles, de toutes les 15 à 60 minutes pendant les 4 à 6 premières heures). Certains auteurs conseillent de surveiller la glycémie au début du traitement, mais cette attitude n'est pas consensuelle et est sans doute à réserver à des cas particuliers (voir ci-dessous "La question de la tolérance du propranolol").

Un suivi clinique ambulatoire régulier est ensuite nécessaire au sein d'une équipe spécialisée afin d'évaluer d'une part l'efficacité du traitement mais également la tolérance.

4. Durée du traitement

La durée optimale du traitement n'est pas connue, mais dépend probablement du type d'hémangiome (superficiel ou profond) et de l'âge de début du traitement. En cas de durée insuffisante, il existe un risque de rechute de l'hémangiome à l'arrêt du traitement avec réaugmentation progressive du volume et recoloration de la composante superficielle. Afin de limiter ce risque de récurrence, il semble nécessaire de maintenir le traitement jusqu'à la fin de phase de croissance (4 à 6 mois pour un hémangiome superficiel, jusqu'à 1 an pour un hémangiome profond ou segmentaire).

Après une durée de traitement suffisante, il est souvent observé une aug-

mentation discrète et transitoire du volume de l'hémangiome pendant 2 à 3 jours après l'arrêt du propranolol : cela n'est pas une indication à une reprise du traitement. Il n'y a pas de recommandation concernant une éventuelle décroissance progressive de la posologie.

Dans les cas graves, certains auteurs préconisent l'association corticothérapie générale à la dose d'au moins 1,5 mg/kg/j et propranolol.

Les autres options thérapeutiques (vincristine, interféron) sont aujourd'hui en pratique quasiment abandonnées. Leur efficacité n'a été évaluée que dans de petites séries ; de plus, l'interféron peut être à l'origine d'une toxicité neurologique (retard de développement, diplopie spastique) dans 10 à 30 % des cas [6].

La chirurgie conserve une place dans le traitement de certains hémangiomes pédiculés volumineux en phase de croissance. En phase de stabilisation, les séquelles fibrolipomateuses volumineuses sont des indications à une chirurgie plastique.

Avec quelle efficacité ?

L'efficacité spectaculaire du propranolol a soulevé un grand enthousiasme lors de la première étude des 11 cas rapportés dans la littérature par Léauté-Labrèze *et al.* [1]. Un effet est souvent observé dès les 24 à 48 premières heures avec un pâlisement de la composante superficielle de l'hémangiome et un assouplissement de la lésion à la palpation [7]. L'efficacité est ensuite lentement progressive dans les mois qui suivent. Une stagnation de l'efficacité ou une rechute au cours du traitement doivent conduire à adapter la dose au poids de l'enfant.

Plusieurs études ont rapporté l'efficacité du propranolol dans différentes indications :

LE DOSSIER

Angiomes de l'enfant



FIG. 1A : Hémangiome infantile segmentaire du membre supérieur gauche ulcéré évoluant depuis l'âge de 3 mois. **FIG. 1B :** Cicatrisation complète de l'ulcération et pâlissement net de la composante superficielle après 1,5 mois de traitement par propranolol à la dose de 3 mg/kg/j.

- Une méta-analyse récente incluant 13 études évalue l'efficacité du propranolol dans les hémangiomes infantiles des voies aériennes de 36 enfants en comparaison à la corticothérapie générale, au laser CO₂ et/ou à la vincristine. Le propranolol est efficace dans ce type d'hémangiomes infantiles et semble plus efficace que les 3 autres traitements [8].

- Le propranolol est efficace sur les grands hémangiomes segmentaires faciaux s'intégrant dans un syndrome PHACES [9]. Cependant, dans cette indication, une imagerie cérébrale préthérapeutique par résonance magnétique est indispensable afin de visualiser la vascularisation cérébrale et d'éliminer une contre-indication au propranolol par risque d'ischémie cérébrale [10].

- Dans les cas d'hémangiomatose miliaire avec hémangiomes hépatiques, Mazereeuw-Hautier *et al.* ont mis en évidence une diminution d'au moins 50 % de la taille, voire une disparition des hémangiomes hépatiques dans 8 cas sans effet secondaire. De façon notable, les auteurs rapportaient également une normalisation du débit cardiaque dans les 3 cas associés à une insuffisance cardiaque et une normalisation de l'hypothyroïdie dans un délai d'un mois [11].

- Enfin, le propranolol a montré une efficacité dans les cas d'hémangiomes infantiles ulcérés d'une part avec un effet antalgique obtenu en 14,5 jours en moyenne et d'autre part avec l'obtention d'une cicatrisation en 4,3 semaines dans 30 cas sur 33 [12-13] (*fig. 1*).

- Le propranolol a également été utilisé sous forme topique (en gel) [14], et notamment sur de petits hémangiomes orbitaires. Le traitement semble efficace, mais les données sont encore peu nombreuses et les modalités du traitement restent à préciser.

La question de la tolérance du propranolol

La tolérance du propranolol est globalement excellente avec un recul actuel de plus de 40 ans en pédiatrie dans des indications non dermatologiques. Quelques effets indésirables sont classiques, mais rarement graves : cauchemars, froidure des extrémités, reflux gastro-œsophagien.

Deux cas particuliers doivent être repérés :

- Il convient d'être très vigilant chez un enfant asthmatique ou ayant des antécédents de bronchiolite car il existe un risque de bronchoconstriction induite par le propranolol. Le traitement ne doit pas être débuté pendant une bronchiolite et doit être interrompu en cas de survenue d'un bronchospasme.

- Certains auteurs ont rapporté des épisodes d'hypoglycémie. Chez l'enfant sans comorbidité associée et non à jeun, ce risque semble très faible. Il est cependant conseillé d'être vigilant chez le nouveau-né de faible poids et d'éviter les périodes de jeûne prolongé. En cas de repas sauté, il est préférable de surseoir à la prise du traitement.

Enfin, quelques cas d'hypotension artérielle et de bradycardie [15] et un cas d'hyperkaliémie [16] ont été rapportés.

Physiopathologie

Les mécanismes d'action du propranolol dans les hémangiomes infantiles restent mal compris. Le propranolol est

un β -bloquant non sélectif. L'effet de pâlisement très rapide observé pourrait être dû à une vasoconstriction sous traitement. Un deuxième mécanisme impliqué semble être l'inhibition de l'angiogénèse via une diminution de l'expression du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et de HIF-1 α (*Hypoxia-Inducible Factor*). Enfin, l'induction d'une apoptose des cellules endothéliales capillaires expliquerait la régression observée à long terme de l'hémangiome sous propranolol [17].

Conclusion

La littérature a confirmé depuis deux ans la grande efficacité du propranolol dans les hémangiomes infantiles. Cependant, ce traitement n'a pas encore d'AMM dans cette indication car aucun essai randomisé n'a été publié à l'heure actuelle. Bien que la tolérance soit globalement correcte, le propranolol n'est pas dénué d'effet secondaire chez l'enfant.

Son utilisation doit être réservée à des indications précises, après confirmation du diagnostic d'hémangiome infantile et selon des modalités de surveillance strictes. La dose et la durée de traitement optimales ne sont pas encore connues. L'inclusion des patients dans l'essai randomisé international doit être proposée afin de pouvoir répondre prochainement à ces questions.

Bibliographie

1. LEAUTE-LABREZE C, DUMAS DE LA ROQUE E, HUBICHE T *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2649-2651.
2. Etude HEMANGIOL NCT01056341. 2010 [cited 2011 03/17]; Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Propranolol Oral Solution in Infants With Proliferating Infantile Hemangiomas Requiring Systemic Therapy]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>
3. FRIEDEN IJ, EICHENFIELD LF, ESTERLY NB *et al.* Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 631-637.
4. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations – Chlorhydrate de propranolol. [cited 2011 25/03]; Available from: <http://www.afsaps.fr>
5. LAWLEY LP, SIEGFRIED E, TODD JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 610-4.
6. FRIEDEN IJ, HAGGSTROM AN, DROLET BA *et al.* Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol*, 2005; 22: 383-406.
7. SANS V, DE LA ROQUE ED, BERGE J *et al.* Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*, 2009; 124: e423-431.
8. PERDIS S, PILGRIM G, ATHANASOPOULOS I *et al.* A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011; 75: 455-460.
9. MANUNZA F, SYED S, LAGUDA B *et al.* Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol*, 2010; 162: 466-468.
10. METRY DW, GARZON MC, DROLET BA *et al.* PHACE syndrome: current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 381-398.
11. MAZEREUW-HAUTIER J, HOEGER PH, BENLAHRECH S *et al.* Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr*, 2010; 157: 340-342.
12. HERMANS DJ, VAN BEYNUM IM, SCHULTZE KOOL LJ *et al.* Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: A study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 833-838.
13. SAINT-JEAN M, LEAUTE-LABREZE C, MAZEREUW-HAUTIER J *et al.* Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 827-832.
14. POPE E, CHAKKITTAKANDIYIL A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol*, 2010; 146: 564-565.
15. FRIEDEN IJ, DROLET BA. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 642-644.
16. PAVLAKOVIC H, KIETZ S, LAUERER P *et al.* Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics*, 2010; 126: e1589-1593.
17. STORCH CH, HOEGER PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*, 2010; 163: 269-274.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.