

MISES AU POINT INTERACTIVES

Hémangiomes infantiles : bêtabloquants, so what?



→ O. BOCCARA

Service de Dermatologie,
Hôpital Necker, PARIS.

L' hémangiome infantile (HI) est une tumeur vasculaire fréquente, touchant 5 à 10 % des enfants après la naissance et correspondant à une prolifération bénigne de cellules endothéliales. Il peut être superficiel (ou tubéreux), sous-cutané ou mixte. Il est caractérisé par une phase de croissance post-natale pendant quelques mois et après une phase de plateau; il régresse spontanément, ne nécessitant pas de traitement particulier dans la majorité des cas. Cependant, en fonction de son volume et/ou de sa topographie, l'HI peut entraîner des complications justifiant une prise en charge thérapeutique spécifique.

Depuis la découverte de l'efficacité du propranolol en 2007, publiée en 2008 [1], une formulation pédiatrique, qui n'existait pas jusqu'ici, a été développée par le laboratoire Pierre Fabre Dermatologie.

Quatre essais thérapeutiques ont été réalisés, le principal étant l'essai multicentrique international de phase II/III en double aveugle contre placebo qui a permis de prouver l'efficacité du traitement, de déterminer sa posologie et sa durée de traitement. Parallèlement, le traitement a été administré aux enfants le nécessitant dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), et cela durant presque 4 ans. L'ensemble des données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance a permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis avril 2014.

Indications, efficacité du propranolol

1. Indications

Les HI nécessitant un traitement sont ceux qui, du fait de leur topographie et/ou de leur volume :

- peuvent menacer le pronostic vital : hémangiome en barbe (**fig. 1**) avec risque d'atteinte laryngée, hémangiomes infantiles multiples avec atteinte hépatique massive et/ou symptomatique (insuffisance cardiaque, hypothyroïdie);
- peuvent entraîner un risque fonctionnel : région périorbitaire essentiellement (**fig. 2**);
- être douloureux en cas d'hémangiome ulcéré (**fig. 3**);
- ont un risque très élevé de séquelle mutilante avec retentissement esthétique majeur au long terme, notamment dans les localisations péri-orificielles (**fig. 4**).

Ces quatre indications sont donc désormais prévues par l'AMM.



FIG. 1 : HI en barbe. Risque d'atteinte ORL obstructive, d'hyperdébit cardiaque, atteinte labiale inférieure à haut risque d'ulcération.



FIG. 2 : HI palpébral. Risque d'amblyopie.



FIG. 3 : HI ulcéré.



FIG. 4 : Atteinte péri-orificielle. Risque de déformation définitive de l'oreille.

2. Efficacité

L'essai thérapeutique HEMANGIOL de phase II/III a été mené chez des enfants âgés de 5 semaines à 5 mois, c'est-à-dire quasi exclusivement en phase de croissance de l'HI. Les prescriptions dans le cadre de l'ATU, parfois plus tardives, ont permis de montrer que le propranolol restait efficace sur l'hémangiome même tardivement. Cependant, cette efficacité prolongée ne doit pas retarder l'introduction du traitement, en particulier dans certaines situations :

- dans les formes segmentaires du visage, intéressant en particulier le segment 3 (HI en barbe) où l'atteinte de la lèvre inférieure est quasi constante à risque très élevé d'ulcération douloureuse et mutilante, où l'atteinte sous-cutanée massive peut entraîner un hyperdébit cardiaque et où l'atteinte ORL est fréquemment associée, potentiellement obstructive ;
- dans les zones péri-orificielles, *a fortiori* s'il y a un retentissement fonctionnel, mais aussi si le but du traitement est de préserver une structure anatomique. Le traitement doit être instauré dans les premiers mois de vie (avant 5 mois dans l'AMM, au mieux en pratique avant 3 mois) quand les déformations induites par l'HI ne sont pas définitives.

La durée du traitement est de 6 mois minimum, selon les termes de l'AMM. Cependant, une récurrence de l'hémangiome au décours de l'arrêt du traitement n'est pas exceptionnelle et, dans l'essai thérapeutique HEMANGIOL, 11,6 % des enfants ont été retraités. D'autres équipes ont fait les mêmes constatations (Dr Ilona Frieden, ISSVA, Melbourne 2014), observant que les sous-groupes d'HI segmentaires et/ou sous-cutanés étaient les plus susceptibles de récurrences, conduisant le plus souvent à prolonger le traitement au-delà de 6 mois. La recoloration de l'hémangiome est classique, mais ne justifie pas à elle seule une reprise du propranolol systémique.

Tolérance du propranolol

Les données de tolérance proviennent des essais thérapeutiques et des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de l'ATU.

Les effets secondaires redoutés sont le bronchospasme, le retentissement cardiovasculaire et l'hypoglycémie. Le bronchospasme survient plus fréquemment que dans le groupe placebo et est dose-dépendant. Le propranolol est donc contre-indiqué chez les nourrissons ayant déjà présenté deux épisodes de bronchiolite.

Sur plus de 1 500 bébés, 4 cas de bradycardie dont 2 symptomatiques, mais sans relation avec le propranolol ont été observés ; ainsi, si l'examen cardiovasculaire de l'enfant est normal et qu'il n'a pas d'antécédent personnel ou familial pouvant faire suspecter une contre-indication au propranolol, aucun examen complémentaire cardiaque n'est préconisé avant l'introduction du propranolol. Celle-ci doit cependant être réalisée en milieu hospitalier pédiatrique, avec une surveillance cardiovasculaire clinique de 2 heures suivant l'introduction du traitement. Les cas exceptionnels d'hypoglycémie sévère sont survenus dans un contexte de jeûne. Par conséquent, les glycémies capillaires systématiques ne sont pas recommandées, mais le traitement doit être administré en même temps qu'un repas. Aucun élément ne laisse suspecter un éventuel retentissement sur la croissance et/ou le développement psychomoteur, avec cependant encore un recul limité. Les effets secondaires mineurs sont les troubles du sommeil, la diarrhée et le reflux.

Alternatives au propranolol systémique

Les traitements médicamenteux utilisés classiquement avant la découverte du propranolol, essentiellement la cortico-

thérapie générale, mais aussi de la vincristine, sont abandonnés dans le traitement des HI compliqués compte tenu de leur efficacité inférieure à celle du propranolol et de leurs effets secondaires. Il n'existe pas encore de forme topique approuvée, mais le propranolol topique pourrait avoir sa place pour le traitement de petits HI peu épais. Le laser à colorant pulsé garde une petite place dans certaines formes ulcérées planes et dans les séquelles télangiectasiques à distance. Le recours à la chirurgie est bien moins fréquent qu'auparavant ; celle-ci garde sa place essentiellement dans la correction des séquelles à distance.

Conclusion

Le propranolol constitue une révolution thérapeutique dans la prise en charge des hémangiomes infantiles compliqués. Le succès thérapeutique repose néanmoins sur la précocité du traitement ; si celui-ci est trop court, la récurrence est fréquente. Néanmoins, le traitement reste efficace s'il doit être repris. La tolérance est globalement très satisfaisante. Les précautions d'emploi concernent essentiellement la survenue d'une bronchiolite qui doit faire impérativement interrompre le traitement et consulter un pédiatre, et la prévention de l'hypoglycémie.

Bibliographie

1. LÉAUTÉ-LABRÈZE C *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 ; 358 : 2649-2651.
2. LÉAUTÉ-LABRÈZE C *et al.* Oral propranolol in infantile hemangioma : a placebo-controlled trial. Soumis.

L'auteur a déclaré avoir été investigatrice dans l'essai thérapeutique HEMANGIOL ; être consultante occasionnelle et effectue des séances de FMC rémunérées pour Pierre Fabre Dermatologie.