

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 9 janvier 2015
Par Melle Eléna PESCHECHODOW

Thèse réalisée en commun avec M. DELBASSEZ Jérôme

Prise en charge de l'hémangiome infantile

Membres du jury :

Président :

Mme DUPONT-PRADO Annabelle
Professeur des universités, Université Lille II

Assesseur :

M. SERGHERAERT Eric
Maitre de conférences, Université Lille II

Membres extérieurs :

Mme ABBADIE Sylvie
Directrice affaires économiques France, Pierre Fabre
Mme DELPLACE Martine
Pharmacien titulaire, pharmacie Creteur à Douai



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie

M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique- Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Aux membres du jury

A Mme Dupont-Prado, tout d'abord pour avoir accepté d'être mon maître de thèse, mais aussi pour le temps passé à la relecture attentive et à ses conseils judicieux dans la réalisation de ce travail.

Merci à Mme Delplace, de m'avoir fait le plaisir d'accepter de faire partie de mon jury et de m'avoir permis d'effectuer mon stage de 6^e année au sein de son officine.

Je remercie également M Sergheraert, d'avoir bien voulu faire partie de cette thèse en binôme.

A ma famille

A mes parents, pour m'avoir permis de réaliser ces études, et pour m'avoir épaulé tout au long de mon cursus scolaire.

A ma sœur, pour avoir été présente à mes côtés, et pour tous ses petits mots d'encouragement au cours de mes années à la faculté.

A Maryse et Jean-Michel, pour avoir été là pour moi à chaque instant, pour leur générosité et leur dévouement.

J'ai une pensée pour mes grands-parents : Papé, Mamé, Papi et Mamie, qui ont été pleins de bonnes attentions à mon égard au cours de ma vie.

Merci à mon chéri, pour son amour et pour tous les moments partagés ensemble.

A mes amis

A ceux qui ont partagé ma vie d'étudiante, pour l'entraide au cours de nos études et les bons souvenirs.

Merci à Sophie, la meilleure binôme de TP que j'ai connu!

Introduction	14
Partie 1 : Généralités sur l'hémangiome infantile	15
Qu'est ce qu'un hémangiome infantile ?	15
I Epidémiologie	16
I.A Incidence.....	16
I.B Facteurs favorisants.....	16
I.C Age.....	17
II Physiopathologie	17
II.A Classification.....	17
II.B Caractéristiques cellulaires	19
II.C Caractéristiques cliniques.....	20
<i>II.C.1 Consistance.....</i>	<i>20</i>
<i>II.C.2 Taille.....</i>	<i>21</i>
<i>II.C.3 Localisation.....</i>	<i>21</i>
<i>II.C.4 Aspects.....</i>	<i>23</i>
<i>II.C.4.a Hémangiome cutané.....</i>	<i>23</i>
<i>II.C.4.b Hémangiome sous-cutané.....</i>	<i>23</i>
<i>II.C.4.c Hémangiome mixte</i>	<i>23</i>
II.D Angiogenèse.....	24
<i>II.D.1 Définition</i>	<i>24</i>
<i>II.D.2 Facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques.....</i>	<i>25</i>
<i>II.D.2.a VEGF.....</i>	<i>26</i>
<i>II.D.2.b les angiopoïétines.....</i>	<i>27</i>
<i>II.D.2.c TGF-β.....</i>	<i>27</i>
<i>II.D.2.d Interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire.....</i>	<i>28</i>
<i>II.D.3 Les différentes phases de l'angiogenèse</i>	<i>28</i>
<i>II.D.4 Intervention dans l'hémangiome infantile.....</i>	<i>30</i>
II.E Hypothèses physiopathologiques	30
<i>II.E.1 La phase de prolifération.....</i>	<i>30</i>
<i>II.E.1.a Théorie de l'angiogenèse.....</i>	<i>30</i>
<i>II.E.1.b Théorie hormonale</i>	<i>31</i>
<i>II.E.1.c Théorie virale.....</i>	<i>31</i>
<i>II.E.1.d Hypoxie anténatale.....</i>	<i>31</i>

II.E.2	<i>La phase d'involution</i>	31
II.F	Cycle évolutif.....	32
II.G	Anomalies structurales associées	33
II.G.1	<i>Le syndrome PHACES</i>	33
II.G.2	<i>Le syndrome PELVIS ou SACRAL</i>	36
II.H	Hémangiome infantile: risques et complications.....	37
II.H.1	<i>Risque vital</i>	37
II.H.2	<i>Risque fonctionnel</i>	37
II.H.2.a	<i>Hémangiomes palpébraux</i>	37
II.H.2.b	<i>Hémangiomes labiaux</i>	38
II.H.2.c	<i>Hémangiomes nasaires</i>	39
II.H.2.d	<i>Hémangiomes de l'oreille</i>	39
II.H.2.e	<i>Hémangiomes pré mammaires</i>	40
II.H.3	<i>Autres complications</i>	40
II.H.3.a	<i>L'ulcération</i>	40
II.H.3.b	<i>L'infection</i>	41
II.H.3.c	<i>L'hémorragie</i>	41
II.H.4	<i>Risque esthétique</i>	41
III	Diagnostic	42
III.A	Diagnostic de l'hémangiome infantile	42
III.B	Les diagnostics différentiels	45
III.B.1	<i>Les formes cutanées</i>	45
III.B.2	<i>Les formes sous-cutanées</i>	46
III.B.2.a	<i>Angiome en touffes</i>	46
III.B.2.b	<i>Hémangioendothéliome kaposiforme</i>	46
III.B.2.c	<i>Myofibromatose infantile</i>	48
III.B.2.d	<i>Hémangiomes congénitaux</i>	48
III.B.2.e	<i>Hernie du tissu cérébral ou méningée</i>	49
III.B.2.f	<i>Le gliome nasal et l'encéphalocèle</i>	49
III.B.2.g	<i>Le kyste dermoïde</i>	50
III.B.2.h	<i>Rhabdomyosarcome</i>	51
III.B.2.i	<i>Fibrosarcome</i>	51
III.B.2.j	<i>Hémangiopéricytome</i>	51
III.B.2.k	<i>Malformations vasculaires ou cutanées</i>	51
III.B.3	<i>Anomalies associées</i>	53

III.B.3.a	<i>Hémangiomes cervico-faciaux</i>	53
III.B.3.b	<i>Hémangiomes périorbitaires</i>	53
III.B.3.c	<i>Hémangiomes périnéaux</i>	54
III.B.3.d	<i>Hémangiomes multiples</i>	54
III.B.3.e	<i>Hémangiomes sacrés</i>	54
III.B.3.f	<i>Malformations vasculaires</i>	55
Partie 2 : Les traitements de l'hémangiome infantile		56
I Généralités		56
II Corticothérapie systémique		57
III Interféron α-2a et Interféron α-2b		58
IV Vincristine		59
V Corticothérapie intra lésionnelle		59
VI Chirurgie		60
VI.A	Chirurgie précoce.....	60
VI.B	Chirurgie tardive.....	61
VII Lasers		61
VIII Autres traitements		61
VIII.A	L'embolisation thérapeutique.....	61
VIII.B	Les pansements vaselinés, hydrocellulaires et hydrocolloïdes.....	62
VIII.C	L'Imiquimod topique.....	62
VIII.D	Les dermocorticoïdes niveau I et II.....	62
VIII.E	La radiothérapie.....	62
VIII.F	La cryothérapie.....	62
Partie 3 : Une thérapeutique d'avenir : les bêtabloquants		63
I Circonstances de découverte		63
II Modalités de traitement		64
II.A	Forme pédiatrique per os.....	64
II.A.1	<i>Effets Indésirables du bêtabloquant</i>	66
II.A.1.a	<i>Mineurs</i>	66
II.A.1.b	<i>Majeurs</i>	66

II.A.1.c	Conduite à tenir en cas d'effets indésirables	68
II.A.2	Contre indications.....	69
II.B	Forme topique.....	69
II.C	Un autre bêtabloquant : Sectral* Acébutolol.....	70
III	Efficacité.....	70
IV	Mécanisme d'action dans l'hémangiome infantile	71
V	Le partenariat entre Pierre Fabre Dermatologie et le CHU de Bordeaux	72
VI	Recommandations thérapeutiques actuelles	73
VII	Tolérance	74
VII.A	La fonction cardiaque	74
VII.B	La glycémie.....	74
VII.C	Le bronchospasme.....	74
VIII	Règles de prescription.....	75
IX	Essais cliniques et développement de la solution buvable de propranol pédiatrique	76
X	Discussion par rapport aux traitements existants	77
X.A	Avantages.....	77
X.B	Inconvénients	78
Conclusion	80
Annexes		81
Glossaire		98
Bibliographie		99

Introduction

L'hémangiome infantile (HI), plus communément appelé « fraise » ou encore « angiome immature », a fait l'objet depuis 20 ans d'une recherche clinico-biologique intensive, ce qui a permis de décrypter les divers facteurs et cellules impliqués dans l'évolution de cette pathologie.

Cette tumeur bénigne appartenant à la classification de l'ISSVA est la plus fréquente chez les nourrissons. Elle se caractérise par une atteinte des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins, cellules qui vont se multiplier de manière anormalement rapide, formant ainsi une masse colorée rouge. A la naissance, l'hémangiome est souvent absent ou se caractérise par une simple tâche prémonitoire associée ou non à des petits vaisseaux sanguins dilatés. Il peut ensuite croître les 3 premiers mois puis se stabiliser au cours de la première année de vie. Dans tous les cas, cette tumeur disparaît spontanément avant l'âge de 3 ans, laissant parfois une trace de sa présence plus ou moins importante. C'est cette caractéristique qui permet de le différencier des angiomes plans qui eux grandissent avec l'enfant.

L'origine des HI est encore mal connue. Les recherches ont abouti en 2008 à la création d'un modèle animal d'HI. Ce dernier permet d'évaluer l'efficacité et le mode d'action des traitements médicaux de l'HI.(1)

Dans près de 80% des cas, les HI ne nécessitent aucun traitement. Ce dernier ne sera alors envisagé que s'il y a un risque vital, fonctionnel ou de séquelle esthétique pour l'enfant. Le traitement sera d'autant plus efficace qu'il est démarré tôt et qu'il fait l'objet d'une surveillance rigoureuse et d'une prise en charge médicale pluridisciplinaire.

Dans le cas d'un hémangiome de grande taille ou dont le diagnostic est difficile, il sera nécessaire d'avoir un avis spécialisé avant l'âge de 2 ou 3 ans plutôt que d'attendre une régression spontanée.

Durant des dizaines d'années le traitement des formes compliquées d'HI n'a pas évolué. Lorsqu'un traitement s'avérait nécessaire, les corticoïdes par voie orale, plus rarement par voie veineuse, étaient utilisés en première intention. En second lieu et en cas d'échec de la corticothérapie, une mono ou polychimiothérapie était proposée. En 2007, la découverte fortuite de l'efficacité d'un bêtabloquant, en l'occurrence du propranolol, puis la confirmation de la tolérance a priori meilleure que pour les autres traitements a révolutionné l'approche thérapeutique des HI.

Partie 1 : Généralités sur l'hémangiome infantile

Qu'est ce qu'un hémangiome infantile ?

L'hémangiome infantile (HI) constitue la tumeur bénigne la plus fréquente toutes localisations confondues chez l'enfant. Il serait la conséquence d'un processus d'angiogenèse pathologique du à une ischémie survenue au cours de la vie fœtale au niveau d'un territoire cutané.

On parlera d'HI segmentaires lorsqu'il survient suite à une ischémie étendue, tandis que les HI céphaliques (représentant la localisation majeure de cette tumeur) et sur les proéminences seraient dus à une ischémie plutôt localisée, on parle alors d'hémangiomes nodulaires (75% des cas). Ces derniers ne sont jamais associés à des malformations, contrairement aux HI segmentaires qui peuvent être associés à des anomalies du développement (syndrome PHACES, syndrome PELVIS/SACRAL) (Figure 1). L'ischémie s'explique par le fait qu'il y aurait des points de pressions qui s'exerceraient en période ante et/ou périnatale à certains endroits sur le fœtus. Dès lors, le stress hypoxique créerait une libération de facteurs angiogéniques stimulant ainsi la prolifération d'un clone cellulaire endothélial, à l'origine de la formation de l'HI (2).



Figure 1 : Exemple d'un HI localisé et d'un HI segmentaire

I Epidémiologie

I.A Incidence

L'HI est la tumeur vasculaire bénigne infantile la plus fréquente. Son incidence est estimée entre 3 et 10% des nouveaux nés.

Cette tumeur, résultat d'une vasculogénèse et d'une angiogénèse post-natales réactionnelles, touche 5 à 10% des nourrissons de moins de 1 an et jusqu'à 30% des prématurés de moins de 1,8 kg. Elle est plus fréquente chez les filles que chez les garçons à raison de 2,5 à 4 filles pour 1 garçon. Chez les prématurés, le sexe ratio a tendance à diminuer (1,4 fille pour 1 garçon). Cette prédominance est encore plus importante dans le cas des formes compliquées ou associées à des anomalies structurales telles que des anomalies cérébrales, vasculaires, oculaires, sternales comme observées dans le syndrome PHACES. Dans ce cas, elle touche 9 filles pour 1 garçon (3).

I.B Facteurs favorisants

Parmi les facteurs favorisants l'apparition d'un HI, on observe essentiellement

- ✚ le sexe féminin du nouveau-né,
- ✚ le type caucasien ou peau blanche (« non hispanique » selon les études américaines),
- ✚ une hypoxie anténatale,
- ✚ des antécédents familiaux de lésions vasculaires,
- ✚ un poids de naissance inférieur à 1,5kg:
Une étude a montré une relation inverse entre le poids de naissance et l'incidence de l'hémangiome (4),
- ✚ la prématurité (<37 semaines d'aménorrhées),
- ✚ les cas de grossesses multiples,
- ✚ la réalisation d'un prélèvement des villosités choriales (ou biopsie du trophoblaste) au cours de la grossesse,
- ✚ les situations de pré éclampsie, de placenta prævia, de décollement du placenta,
- ✚ les traitements de la fertilité,

✚ un âge maternel élevé.

Une étude montre par ailleurs une association entre HI et rétinopathie du prématuré, ou encore avec un traitement par érythropoïétine chez les enfants prématurés.

En revanche, la consommation de tabac ou d'alcool chez les parents et les antécédents familiaux excepté les lésions vasculaires, ne sont pas considérés comme des facteurs de risque. Une étude française de cohorte est en cours pour tenter de confirmer ces hypothèses (4).

I.C Age

Les HI peuvent apparaître au cours des premières semaines de vie et cela constitue un très bon facteur diagnostique. Ils peuvent donc être absents ou présents à la naissance. La lésion initiale peut être confondue avec un *naevus* anémique, une malformation capillaire ou encore une ecchymose. Cette lésion peut paraître banale, mais l'hémangiome va ensuite évoluer dans les premiers jours ou semaines suivant la naissance. C'est une lésion dynamique évoluant sur un mode triphasique à savoir une phase de croissance puis de stabilisation et enfin de régression.

II Physiopathologie

II.A Classification

L'HI est la tumeur la plus fréquente du nourrisson. Sa physiopathologie reste cependant encore mal connue. Il appartient au groupe des tumeurs vasculaires bénignes de la classification ISSVA « International Society for the Study of Vascular Anomalies » (Figure 1).

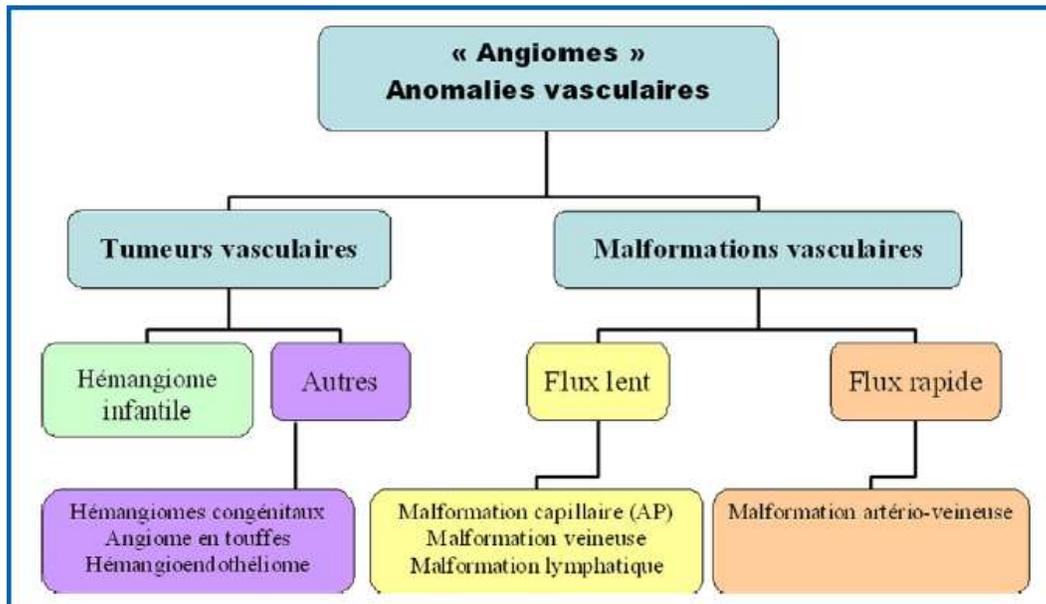


Figure 2 : Classification des tumeurs vasculaires de l'ISSVA

Ce groupe comprend les HI et des tumeurs congénitales plus rares qui se développent *in utero*. Certaines régressent avant la naissance: l'angiome en touffes, d'autres persistent : l'hémangioendothéliome kaposiforme. Ces dernières peuvent se compliquer en syndrome de Kasabach-Merritt consistant en un phénomène de piégeage de plaquettes à l'origine d'une thrombopénie majeure et d'une coagulopathie de consommation plus ou moins marquée.

On trouve également dans ce groupe de tumeurs congénitales qui ont une croissance in utero les hémangiomes congénitaux. Il n'existe pas pour ces hémangiomes de prédominance féminine et le marqueur GLUT-1, retrouvé dans les HI, est négatif.

On distingue deux groupes d'hémangiomes congénitaux (Figure 2) :

✚ Les RICH « Rapidly Involuting Congénital Hemangioma »: Parfois impressionnants, ils ont une régression habituellement rapide (évolution prénatale). On observe une cicatrice centrale, de petits lobules, de volumineux vaisseaux, par ailleurs des hémorragies sont possibles ainsi qu'une cicatrice avec télangiectasies séquellaires.

✚ Les NICH « Non Involuting Congénital Hemangioma »: Souvent discrets, parfois d'aspect clinique trompeur, ils restent relativement stables avec l'âge. Ils touchent 3 garçons pour 2 filles. Ils se présentent sous forme d'une plaque télangiectasique (dilatation de petits vaisseaux cutanés, formant de fines lignes rouges) non tendue, avec un halo périphérique bleuté. Les capillaires sont mal organisés et associés à de

volumineux vaisseaux en périphérie.

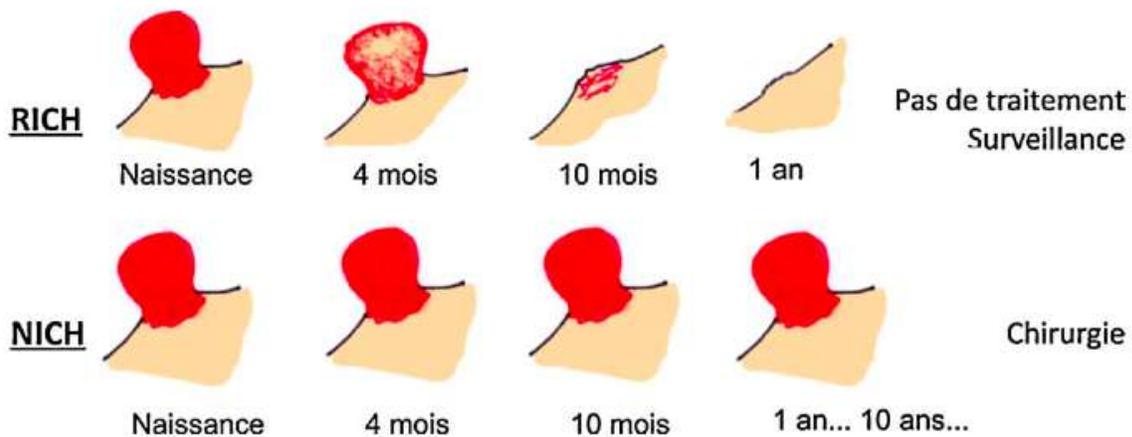


Figure 3 : Evolution des hémangiomes congénitaux

II.B Caractéristiques cellulaires

L'HI est un modèle de remodelage tissulaire à partir de cellules souches pluripotentes. L'origine de la cellule endothéliale qui y subit une expansion clonale est discutée depuis la mise en évidence en 2000 d'un immunophénotype commun avec les cellules endothéliales placentaires (présence de marqueurs GLUT-1, antigène Lewis Y, merosine, Fc γ RII).

L'aspect de l'HI varie en fonction des différentes phases d'évolution. En phase de croissance, il y a une prolifération cellulaire endothéliale anarchique. Puis apparaît progressivement une organisation en capillaires. En phase d'involution, il ne persiste que quelques rares capillaires au sein d'un stroma fibro-adipeux.

L'HI est ainsi constitué d'un mélange complexe de cellules :

- d'une faible proportion de cellules souches multipotentes (CD133+)
- d'une forte proportion de cellules endothéliales immatures (CD 31+)
- de péricytes (alpha-actine positifs)
- de cellules dendritiques (Facteur XIIIa+)
- de mastocytes

- de cellules myéloïdes
- de cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène.

Les cellules endothéliales prolifératives des HI sont issues d'un même clone et présentent un phénotype particulier : expression d'indoléamine 2,3 dioxygénase (IDO), de LYVE-1 (Lymphatic Vessel Endothelial Receptor 1), du transporteur du glucose (GLUT-1), des antigènes Lewis Y (LeY), FcR γ II, mérosine, CCR6 et CD15.

IDO et LYVE-1 sont positifs dans la phase précoce des HI, puis disparaissent au cours de la maturation en vaisseaux sanguins. Les marqueurs également exprimés par l'endothélium placentaire : GLUT-1, LeY, FcR γ II et mérosine sont positifs au cours des 3 phases de l'HI. Or ils sont absents dans les autres tumeurs et malformations vasculaires. GLUT-1 est présent dans 100% des HI. Ce transporteur est devenu un marqueur incontournable du diagnostic histopathologique des HI dès qu'il y a un doute sur l'histologie standard.

En phase de croissance, il y a une forte expression du marqueur de prolifération MIB 1 par les cellules endothéliales et interstitielles.

En phase d'involution, les cellules endothéliales expriment des caspases, marqueurs d'apoptose et un infiltrat lymphocytaire diffus T CD8+ exprimant des marqueurs d'activité cytotoxique : granzyme B+ est présent. A ce stade il y a une augmentation de l'expression des marqueurs de maturation et d'activation des cellules endothéliales : HLA-DR et ICAM-1 (CD54).

Par ailleurs les chercheurs Yu et coll ont montré au sein des HI la présence de cellules mésenchymateuses en phase proliférative avec un potentiel adipogène. Ces cellules se différencient en adipocytes en phase d'involution en exprimant le PPAR γ 2 (peroxysome proliferators activated receptor gamma 2) (3).

II.C Caractéristiques cliniques

II.C.1 Consistance

Les HI sont de consistance ferme et élastique, légèrement chaud à la palpation et indolores (sauf cas d'ulcération) et non pulsatiles.

II.C.2 Taille

Leur taille est variable, allant de l'allure d'un point jusqu'à l'atteinte complète d'un membre voir de l'hémi tronc. Quatre-vingt pour cent des HI sont de taille modérée, c'est à dire inférieure à 3 cm. Quant aux formes géantes, il y en a 2 types : étalées en surface ou proliférant en surface et en volume.

II.C.3 Localisation

L'HI présente une localisation ubiquitaire mais reste plus fréquent au niveau facial :

- 40% sur le visage
- 20% sur le cou

Il existerait dans ces zones des points de pression correspondants à des zones hypoxiques notamment en cas de présentation céphalique à l'accouchement.

La distribution sur le visage n'est pas un hasard :

- 76% des formes focales sont situées sur des zones de proéminences, dont 60% sont situées en zone centro-faciale,
- 24% des formes diffuses ont une distribution segmentaire. Quatre aires de distributions (S1 → S4) ont été définies (Figure 3).

Les hémangiomes segmentaires faciales sont majoritairement responsables des complications, parfois associés à des malformations, et ils ont tendance à s'ulcérer plus fréquemment.

Les aires sont définies ainsi :

- S1 : segment frontotemporal
- S2 : segment maxillaire
- S3 : segment mandibulaire
- S4 : segment frontonasal

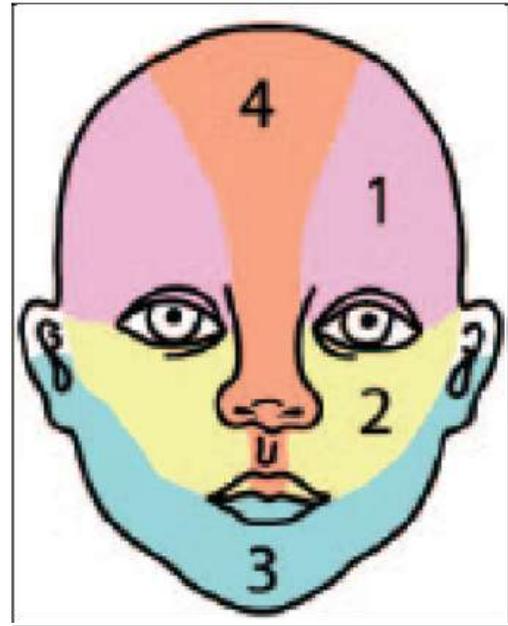


Figure 4 : Segmentation S1 à S4 des hémangiomes infantiles de localisation faciale

Les hémangiomes superficiels peuvent être associés à des localisations viscérales sachant que l'atteinte aérienne est la plus fréquente des manifestations extra cutanées. Dans ce cas, l'expression clinique est très précoce (dès les premières semaines de vie) et la fréquence de ces atteintes est d'autant plus importante qu'il s'agit d'hémangiomatose cutanée miliaire disséminée et d'hémangiomes segmentaires de la face (figure 5) (5).



Figure 5 : Exemple d'un hémangiome cutané miliaire

II.C.4 Aspects

Cliniquement, l'HI se présente sous la forme d'une masse ou d'une tache cutanée rouge framboise, peu dépressible et qui se caractérise par un développement rapide durant les premières semaines de vie. Il en existe 3 types majeurs (Figure 6).

II.C.4.a Hémangiome cutané

Il est appelé hémangiome tubéreux ou « fraise ». Ce terme est véhiculé au XVIIIe et XIXe siècles, issu d'une croyance d'Hippocrate disant que la mère avait la capacité de marquer de ses envies le fœtus en gestation. Il est reconnaissable par sa couleur rouge vif, son aspect de nappe à bords lisses puis saillants, brillant, en relief sur la peau saine.

II.C.4.b Hémangiome sous-cutané

Cet hémangiome est en relief arrondi, chaud mais non battant sous la peau normale ou légèrement bleutée et/ou télangiectasique. Il est plus rare puisqu'il ne représente que 3% des HI.

II.C.4.c Hémangiome mixte

C'est le plus fréquent des HI puisque trois quarts des HI évoluent vers ce type.

Il correspond à une association de 2 composantes :

- ✚ la composante superficielle tubéreuse
- ✚ la composante profonde sous cutanée, associée à un halo bleuté.

On verra d'abord apparaître la composante cutanée puis la composante sous cutanée viendra soulever la première.

L'hémangiome est souvent unique, mais peut être multiple. Dans ce dernier cas, on observe alors une multitude de lésions angiomateuses diffuses pouvant être associées à des localisations viscérales (6)(7).

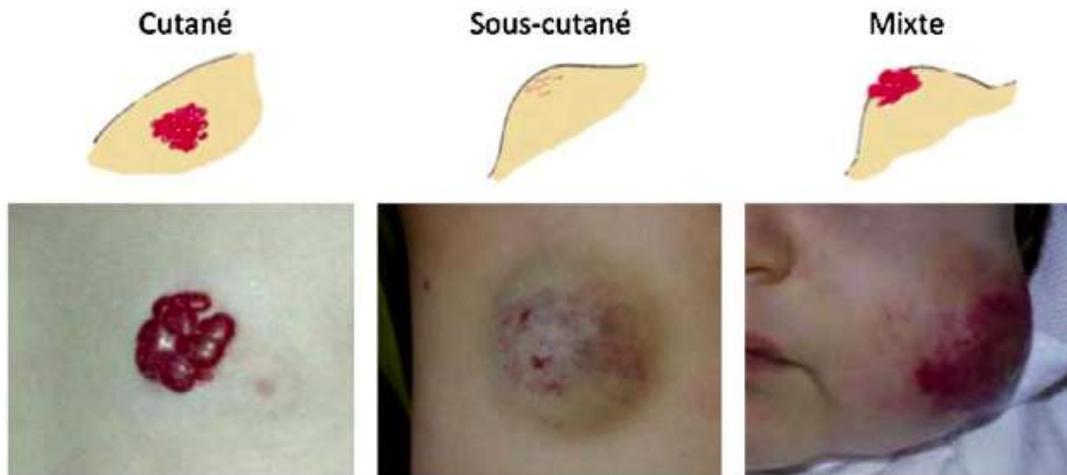


Figure 6 : Les 3 types d'hémangiomes infantiles

II.D Angiogenèse

II.D.1 Définition

Il s'agit du processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants. L'angiogenèse est impliquée dans la croissance des tumeurs malignes, le développement des métastases et des HI. Il participe également à l'homéostasie tissulaire. Il implique la différenciation de plusieurs types cellulaires, qu'ils soient endothéliaux ou non, aboutissant à la morphogénèse d'un arbre vasculaire complexe.

Ce processus intervient en période pré et post-natale pour permettre la croissance et l'homéostasie. Ainsi que ce soit chez l'adulte ou l'embryon, de nouveaux vaisseaux naissent au départ sous la forme de simples tubes de cellules endothéliales. Certains prennent la forme de capillaires suite à la différenciation de péricytes et d'autres donnent les vaisseaux de plus gros calibres tels que les artères et les veines. Ces derniers sont constitués de plusieurs couches de cellules musculaires lisses disposées de manière concentrique et longitudinale suivant la fonction de ceux-ci.

La formation du système cardiovasculaire au cours de l'embryogénèse débute par la vasculogénèse qui donne naissance à un réseau de structures vasculaires primaires par différenciation de cellules endothéliales *in situ* à partir de précurseurs mésenchymateux

nommés les angioblastes.

L'angiogenèse, quant à elle est formée à partir de cellules endothéliales préexistantes. Au cours de la vie adulte, la néovascularisation est principalement réalisée par le processus d'angiogenèse.

L'angiogenèse, processus complexe et hautement régulé, induit par l'ischémie tissulaire implique plusieurs fonctions cellulaires :

- activation et migration des cellules endothéliales vers le stimulus angiogénique,
- prolifération des cellules endothéliales conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux,
- retour à l'état quiescent des cellules endothéliales,
- interactions des cellules endothéliales avec la matrice extracellulaire environnante à l'aide des intégrines et des protéases extracellulaires.

Au cours de la vie adulte normale, les cellules endothéliales ont un taux de renouvellement lent et l'arbre vasculaire est à l'état quiescent en raison de prédominance de régulateurs endogènes négatifs. Dans l'endothélium activé angiogénique, les régulateurs positifs sont prédominants.

L'angiogenèse serait donc due à l'induction de régulateurs positifs, à la diminution des régulateurs négatifs ou à la coexistence des 2 phénomènes. Un certain nombre de molécules impliquées dans ces processus de régulation ont été mis en évidence notamment des facteurs de croissance polypeptidiques, de type cytokines, des molécules d'adhérence et des enzymes protéolytiques.

II.D.2 Facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques

L'angiogenèse est contrôlée par des activateurs et inhibiteurs produits aussi bien par les cellules épithéliales ou conjonctives saines que les cellules tumorales. Les cytokines impliquées dans ce phénomène peuvent être stockées dans la matrice extracellulaire. Leur fonction s'exerce à des concentrations pico ou nano-molaires.

L'implication de ces facteurs dans ce processus sera fonction d'un certain contexte défini par 4 paramètres :

- ✚ la présence et la concentration d'autres cytokines dans l'environnement péricellulaire de la cellule cible,
- ✚ les interactions entre les cellules cibles, les cytokines et la matrice extracellulaire,
- ✚ la configuration géométrique des cellules et l'organisation de leur cytosquelette,
- ✚ les forces biomécaniques imposées par la circulation sanguine.

Les activateurs ou molécules pro-angiogéniques sont essentiellement le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le FGF (fibroblast growth factor). Le rôle du VEGF dans le développement de l'angiogenèse physiologique et pathologique est clairement établi à ce jour, contrairement à celui du FGF. Ce dernier jouerait un rôle dans l'angiogenèse inflammatoire et tumorale.

Il existe d'autres cytokines qui interviennent dans la formation de nouveaux vaisseaux notamment dans l'assemblage de la paroi et l'intégrité vasculaire, comme le PDGF (platelet derived growth factor), le TGF- β (transforming growth factor) et les angiopoïétines.

Le VEGF et les angiopoïétines sont les seuls activateurs capables d'intervenir de manière sélective sur les cellules endothéliales.

II.D.2.a VEGF

Il peut se lier à 2 récepteurs à activité tyrosine kinase que l'on trouve sur les cellules endothéliales et hématopoïétiques à savoir le VEGFR-1 et VEGFR-2.

La liaison du VEGF à ces récepteurs conduit à des actions différentes : l'action du récepteur 1 conduit à des signaux migratoires, celui du récepteur 2 à des signaux mitogéniques et migratoires.

In vitro, le VEGF a plusieurs fonctions :

- prolifération des cellules endothéliales
- production d'enzymes protéolytiques extracellulaires
- formation de structures multicellulaires comme des capillaires sanguins (= angiogenèse en culture)

Le VEGF voit sa concentration augmentée en situation d'hypoxie, ce qui constitue un stimulus angiogénique majeur. Le VEGF joue donc un rôle important au cours des

premières phases de l'angiogénèse.

II.D.2.b les angiopoïétines

L'angiopoïétine 1 (Ang1) est un agoniste du récepteur à activité tyrosine kinase Tie-2 que l'on trouve à la surface des cellules endothéliales et hématopoïétiques. Elle stabilise les interactions entre les cellules endothéliales et joue un rôle essentiel dans l'induction de l'angiogénèse en association avec le VEGF.

L'angiopoïétine 2 (Ang2), se lie également à Tie-2. Elle a pour fonction d'inhiber la phosphorylation de Tie-2 induite par Ang1. Ang2 est donc antagoniste de l'Ang1.

L'Ang2 est un puissant facteur proangiogénique qui agit par antagonisme de la fonction stabilisatrice de l'Ang1.

Par ailleurs des études ont montré que la présence de VEGF, FGF et d'une hypoxie entraînent l'expression de l'Ang2 par les cellules endothéliales. L'Ang2 est donc importante aussi dans l'induction de l'angiogénèse notamment en facilitant le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux au cours des premières phases de ce processus (8).

II.D.2.c TGF- β

Par ailleurs, pendant la phase de maturation des bourgeons vasculaires, l'expression du TGF- β diminuerait l'expression de l'Ang2 rétablissant ainsi la fonction stabilisatrice de l'Ang1.

Dans les conditions d'homéostasie normale, le renouvellement des cellules endothéliales chez l'homme se fait lentement. On sait que ceci est dû à l'action du TGF- β lors du contact des cellules endothéliales et des cellules périvasculaires.

En effet le TGF- β a plusieurs fonctions :

- inhibition de la mitose des cellules endothéliales
- inhibition de la migration des cellules endothéliales
- réduction de l'expression du VEGFR-2
- stimulation de la synthèse des intégrines et des composants de la matrice extracellulaire

II.D.2.d Interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire

Ces interactions sont indispensables pour la mise en place de l'angiogenèse. Deux facteurs principaux interviennent dans ce processus :

- l'adhérence cellules/matrice grâce aux intégrines,
- la protéolyse extracellulaire réalisée par les métalloprotéinases ou MMP et les activateurs du plasminogène.

Les inhibiteurs ou facteurs anti-angiogéniques sont essentiellement l'angiostatine et la thrombospondine.

Les intégrines

Ces glycoprotéines transmembranaires dimériques $\alpha\beta$ sont constituées d'une sous-unité α et d'une sous-unité β . Elles se lient à des composants de la matrice via leur domaine extracellulaire et au cytosquelette via leur domaine cytoplasmique. Elles ont 2 fonctions principales : l'adhérence cellulaire et l'activation de voies de signalisation intracellulaire.

L'intégrine $\alpha v\beta 3$ est celle qui est importante dans l'angiogenèse. Elle se lie aux protéines extracellulaires exprimant le tripeptide Arg-Gly-Asp. Ces protéines sont notamment le fibrinogène, la laminine, la thrombospondine et le facteur Willebrand.

In vivo, cette intégrine est peu exprimée par les cellules au repos. Par contre, elle est fortement exprimée par les cellules endothéliales activées lors de l'angiogenèse. Un antagonisme de cette intégrine permet donc d'inhiber l'angiogenèse.

L'objectif thérapeutique recherché pour les HI est notamment d'obtenir des molécules présentant un effet anti angiogenèse (8).

II.D.3 Les différentes phases de l'angiogenèse

Le processus d'angiogenèse se déroule en plusieurs étapes (Figure 7).

La phase d'activation de l'angiogenèse implique le détachement des cellules périvasculaires des cellules endothéliales suite à l'induction de l'Ang2 par l'hypoxie qui conduit à l'inactivation de l'effet stabilisateur de l'Ang1. On observe alors un désassemblage de la paroi vasculaire afin que les cellules endothéliales puissent

répondre aux signaux angiogéniques activateurs.

Les cellules endothéliales activées vont dégrader la lame basale sous jacente grâce aux enzymes protéolytiques, puis migrent pour former les bourgeons vasculaires sans lumière appelés « cordons cellulaires ».

Au cours de la phase de maturation, les cellules endothéliales arrêtent de proliférer et de migrer, on voit alors apparaître une lumière. Ensuite, il y a formation d'une nouvelle lame basale et recrutement des cellules périvasculaires. Le flux sanguin peut alors se faire dans ces nouveaux vaisseaux.

Ce phénomène est la conséquence à la fois :

- d'une diminution de VEGF et d'Ang2,
- d'une augmentation de TGF- β ,
- d'une réduction de l'hypoxie,
- du rétablissement du signal de l'Ang1.

L'Ang 1 est exprimée de manière constitutive dans de nombreux organes permettant ainsi le recrutement des cellules périvasculaires et la maturation des nouveaux vaisseaux.

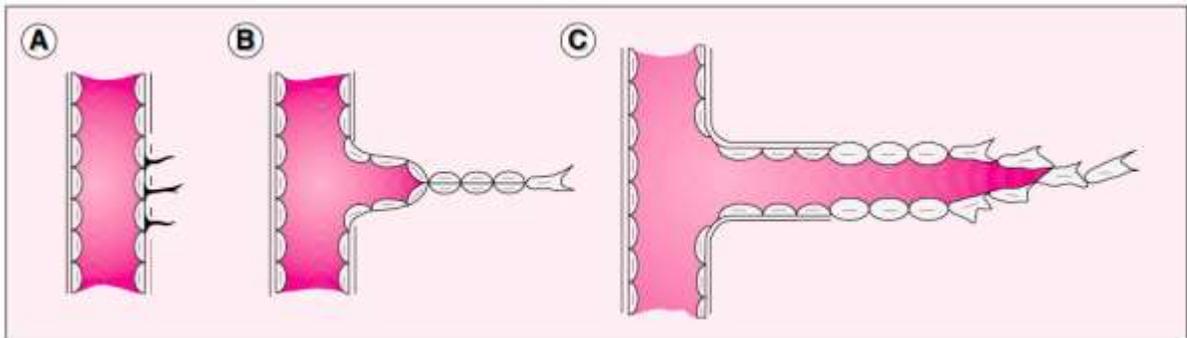


Figure 7 : Représentation schématique des différentes étapes de l'angiogenèse

- Activation des cellules endothéliales avec dégradation de la lame basale et extension de filaments cytoplasmiques en direction du stimulus
- Migration des cellules endothéliales et formation d'un bourgeon capillaire, prolifération cellulaire et formation d'une lumière
- Maturation du bourgeon capillaire avec reconstruction de la lame basale.

Au final, ce processus conduit à la formation d'un réseau capillaire fonctionnel.

II.D.4 Intervention dans l'hémangiome infantile

Les facteurs régulant la croissance et l'involution des HI sont encore mal connus.

Pendant la phase de croissance de l'HI, 2 facteurs pro-angiogéniques interviennent : le VEGF et le FGF. Ils sont présents dans les HI (ARNm et protéines) et une méthode d'hybridation *in situ* a permis de révéler la présence diffuse de récepteurs au VEGF (VEGF-R2) au sein de la tumeur en phase proliférative. Par ailleurs, au sein de la tumeur, les taux de TGF- β et d'interféron β , principaux facteurs anti-angiogéniques sont bas quelques soit la phase de l'HI (8).

II.E Hypothèses physiopathologiques

Les processus à l'origine des HI et les stimuli angiogéniques impliqués sont encore mal connus. Cependant il existe actuellement plusieurs hypothèses (5).

II.E.1 La phase de prolifération

II.E.1.a Théorie de l'angiogenèse

i. Il y aurait au sein d'un précurseur cellulaire endothélial une mutation somatique touchant un gène ayant un rôle dans l'angiogenèse. Cette mutation entraînerait une colonisation du derme par des angioblastes se différenciant de façon aberrante.

Cette première hypothèse est soutenue par plusieurs arguments notamment par la mise en évidence d'une clonalité des cellules endothéliales de l'HI et d'une réponse paradoxale des cellules endothéliales à l'endostatine, qui présente normalement une activité anti-angiogénique.

ii. Il y aurait une embolisation des cellules endothéliales placentaires dans la circulation foetale puis dans le derme.

Cette hypothèse est soutenue par :

- l'apparition fréquente des HI chez les enfants de mère ayant subi une biopsie des villosités chorales

- l'immunophénotypage des cellules endothéliales de l'HI semblable à celui de l'endothélium placentaire par l'expression de marqueurs communs à savoir : le transporteur du glucose (GLUT-1), l'antigène FcγRII (CD32), la mérosine et l'antigène Lewis Y (LeY).

II.E.1.b Théorie hormonale

Des recherches ont montré qu'il y aurait des taux élevés en 17-β-estradiol et en récepteurs de l'estradiol au niveau du tissu de l'hémangiome en phase proliférative chez les enfants développant cette pathologie (5).

II.E.1.c Théorie virale

Une infection par papillomavirus serait à l'origine d'une dysrégulation des cellules endothéliales impliquées dans la formation de l'hémangiome (5).

II.E.1.d Hypoxie anténatale

Récemment il a été montré qu'une hypoxie anténatale ou un stress néonatal pourrait être à l'origine d'HI. L'hypoxie déclencherait l'activation de HIF ou « facteur de transcription induit par l'hypoxie » par stabilisation de ses sous-unités HIF-1α et 2α, entraînant ainsi une surexpression de VEGF et conduisant à la prolifération excessive des cellules endothéliales.

II.E.2 La phase d'involution

L'HI correspond à une hyperplasie cellulaire par prolifération des cellules endothéliales exprimant Ki67-Mib1, marqueur de prolifération cellulaire. Par ailleurs, la protéine IDO est également exprimée par ces cellules en phase de prolifération, tout comme d'ailleurs dans les tumeurs malignes. Cette protéine catalyse la dégradation du tryptophane et inhibe les lymphocytes T. On suppose donc qu'elle joue un rôle dans le ralentissement de l'involution de l'hémangiome par diminution de la réponse cytotoxique T via une diminution du taux de tryptophane.

Dans un second temps, l'involution de l'hémangiome est due à l'apoptose des cellules endothéliales exprimant alors des caspases.

Deux thèses permettent d'expliquer l'activation de l'apoptose :

- augmentation de l'expression du marqueur de maturation des cellules endothéliales ICAM-1,
- arrêt de la stimulation par le facteur VEGF.

En fin d'involution des hémangiomes on observe parfois des résidus adipeux qui seraient produits par des cellules souches mésenchymateuses à potentiel adipogène présentes de façon variable au sein des progéniteurs de cellules endothéliales (3)(5).

II.F Cycle évolutif

L'HI n'est pas toujours présent à la naissance. Il peut être précédé de 2 types de lésions prémonitoires :

- « hamartome anémique » aussi nommé tâche blanche de vasoconstriction
- une nappe rouge télangiectasique ayant des limites irrégulières pouvant parfois faire penser à un angiome plan lorsqu'elle est homogène avec des limites précises.

Ces lésions précurseurs permettent de prédire la taille et la forme de l'HI mais pas son volume final.

L'HI se développe au cours des premières semaines de vie et se constitue au cours des 3 premiers mois. La croissance peut se prolonger de 6 à 8 mois pour les formes superficielles et jusqu'à 9 mois à 1an pour les formes sous-cutanées (Figure 8). Dans les cas extrêmes, on aura une évolution sur 24 mois.

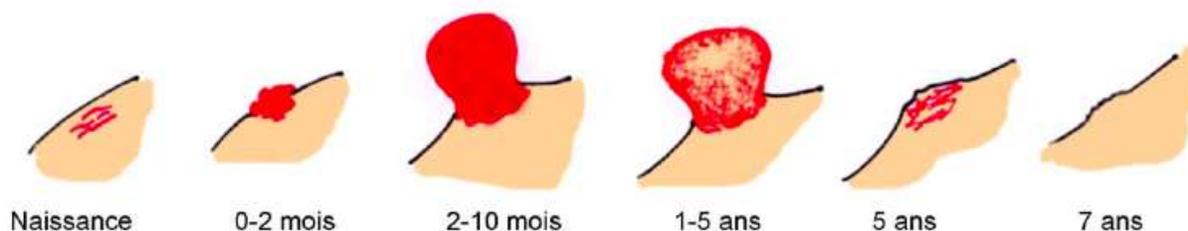


Figure 8 : Evolution stéréotypée de l'hémangiome

En période de croissance 80% des hémangiomes vont voir leur taille initiale doubler tandis que 5% d'entre eux vont tripler, et pour moins de 5% le pronostic vital, fonctionnel

ou esthétique de l'enfant sera engagé. Ensuite vient une phase de stabilisation spontanée quelque soit la taille ou la localisation de l'hémangiome jusqu'au 18 ou 20^e mois. Puis la régression commence et se fait de manière lente et progressive. Lors de l'involution on voit apparaître un blanchiment central des lésions superficielles et l'affaissement des composantes sous-cutanées. Les phases de croissance et de régression sont parfois simultanées. Ainsi la régression sera complète à l'âge de 4 ans dans 60% des cas et à l'âge de 7 ans dans 76% des cas.

L'évolution des lésions sous cutanées étant plus lente que celle des lésions superficielles : on peut observer une régression incomplète de celles ci laissant alors un résidu fibro-adipeux. Ce dernier peut être retiré par un acte chirurgical. La peau peut être plus lâche et fine en raison de la destruction du tissu élastique. Par ailleurs il peut apparaître des télangiectasies que l'on peut estomper par des séances de laser. Le stade final est marqué par des séquelles proportionnelles à l'atteinte cutanée et au volume, parfois importantes, pouvant être cutanées, morphologiques et fonctionnelles en région faciale notamment (5)(6).

II.G Anomalies structurales associées

Il existe 2 syndromes majeurs qui peuvent être associés aux HI :

- le syndrome PHACES (Figure 9)
- le syndrome PELVIS/SACRAL

Leur origine est encore mal connue mais l'hypothèse est qu'il y aurait des altérations communes au niveau de gènes régulateurs.

II.G.1 Le syndrome PHACES

La fréquence du syndrome PHACES est de 2,3% parmi tous les hémangiomes toutes localisations confondues et 20% parmi les hémangiomes faciaux.

Ce syndrome regroupe un certains nombres d'anomalies :

- anomalies de la fosse **P**ostérieure
- **H**émangiome facial
- anomalies **A**rtérielles intra/extra crâniennes
- anomalies **C**ardiaques congénitales et coarctation aortique

- anomalies oculaires (**E**yes)
- anomalies **S**ternales et ventrales

Dans 70% des cas il n'existera qu'une seule manifestation extra cutanée.

Les anomalies neurologiques intracrâniennes sont retrouvées les $\frac{3}{4}$ du temps dans les cas d'hémangiomes en plaques couvrant l'aire fronto-palpébrale supérieure S1+S4.

Les anomalies cardiaques et aortiques sont plutôt associés aux hémangiomes S3 avec présence de raphé ou fossette médians supra-ombilicaux et anomalies sternales (= syndrome dysplasie vasculaire/ anomalies sternales).



Figure 9 : Hémangiome de la face avec syndrome PHACES

Une étude prospective multicentrique réalisée aux Etats Unis chez 1096 enfants porteurs d'hémangiomes montre que 20% des 200 hémangiomes segmentaires du visage observés lors de l'étude sont associés à un syndrome PHACES et que 88% des cas sont des filles (9).

Les anomalies cérébrales les plus fréquentes sont :

- le syndrome de Dandy-Walker, associant hydrocéphalie, agénésie partielle ou totale du vermis cérébelleux et kyste de la fosse cérébrale postérieure,
- les malformations du cervelet.

Les anomalies vasculaires cérébrales sont quant à elle congénitales ou acquises, évolutives dans le temps dans 90% des cas.

Dans certains cas ces anomalies peuvent entraîner dès la naissance ou quelques années après un certain nombre de pathologies :

- accident vasculaire cérébral ischémique,
- hémiparésie,
- convulsions,
- déficit neurologique persistant moteur et cognitif,
- migraines sévères,
- zones cérébrales d'infarctus en raison d'une artérite occlusive progressive,
- sténoses et tortuosités artérielles,
- anévrysmes,
- aspect radiologique de Moya-Moya (sténose progressive des artères cérébrales situées à la base du cerveau et développement d'un réseau collatéral).

La plupart du temps, l'enfant atteint d'un syndrome de PHACES est neurologiquement asymptomatique. Drolet et coll. rapportent 5 cas d'ischémie artérielle cérébrale aiguë symptomatique avec séquelles neurologiques advenues entre 3 et 6 semaines de vie chez 4 enfants, et à 4 mois chez le 5^e enfant (10).

Lorsqu'un enfant est touché par un hémangiome facial étendu et segmentaire (localisation S1, S3 et S4) plusieurs examens sont à réaliser (Tableau 1) :

- examen physique complet
- IRM cérébrale
- examen ophtalmologique
- échographie abdominale
- auscultation cardiaque
- examen radiologique
- bilan endocrinien

Tableau 1 : Description et exploration du syndrome PHACES

Type d'anomalies	Description	Bilan conseillé
Fosse postérieure et autres anomalies cérébrales	Anomalie de Dandy-Walker, anomalies de développement d'un hémisphère cérébelleux ou du vermis, kyste arachnoïde, micropachygyrie, lissencéphalie localisée	IRM et angio-IRM Angio-tomodensitométrie
Hémangiome	Facial segmentaire S1 + S4 ou S3 dans 3/4 des cas (possible atteinte hémifaciale, voire bilatérale) Autres sites éventuels Orbite, larynx, sous-glotte, méninges, hémisphère cérébral, oreille interne, choroïde oculaire	IRM Endoscopie ORL si siège S3 bilatéral, échographie abdominale
Anomalies artérielles	Intracrâniennes (vertébrales, carotide externe ou interne) Vasculopathie cérébrale occlusive évolutive, infarctus cérébraux. Vaisseaux cérébraux : agénésie, hypoplasie, origine aberrante, persistance de vaisseaux embryonnaires, tortuosités, sténoses, interruptions artérielles, anévrysmes artériels, circulations collatérales, Moya-Moya Extracrâniennes (sous-clavière, aortique, etc.)	IRM et angio-IRM, angiotomodensitométrie cervicothoracique Échographie cardiaque et des vaisseaux du cou
Anomalies cardiaques et coarctation aortique	Coarctation aortique. Malformations cardiaques congénitales (canal artériel, atrésie tricuspide, tétralogie de Fallot, communication inter-ventriculaire ou interauriculaire, sténose pulmonaire)	Échographie cardiaque et de la base du cou Angiotomodensitométrie
Anomalies oculaires (Eye)	Colobome, microphthalmie, hypoplasie du nerf optique, glaucome, conséquences visuelles d'un hémangiome palpébro-orbitaire, etc.	Examen ophtalmologique IRM
Anomalies ventrales (sternales et autres)	Raphé médian supra-ombilical. Fossette pré-sternale, fissure sternale, agénésie sternale	Radiographie Échographie
Autres anomalies rapportées ultérieurement et d'importance chez le nouveau-né	Hypopituitarisme Hypothyroïdie	Bilan endocrinien

II.G.2 Le syndrome PELVIS ou SACRAL

Le syndrome PELVIS regroupe les anomalies suivantes:

- hémangiomes **P**érinéaux
- malformations génitales **E**xternes
- **L**ipomyéломéningocèle (sailli d'un tissu gras anormal à travers une anomalie du bas de la colonne vertébrale)
- anomalies **V**ésicorénales
- anus **I**mperforé
- autres marqueurs cutanés (**S**kin tag)

Le syndrome SACRAL regroupe les anomalies suivantes:

- Dysraphie **S**pinale (ou déficit de fermeture du tube neural)
- anomalies **A**nogénitales
- anomalies **C**utanées
- anomalies **R**énales et **A**nomalies urologiques

- localisation Lombosacrée de l'angiome

Pour tout enfant chez qui il y a un doute concernant la présence d'un de ces syndromes il y aura une évaluation par IRM médullaire et abdominopelvienne.

II.H Hémangiome infantile: risques et complications

II.H.1 Risque vital

Les cas où le risque encouru est vital restent très rares. Il existe 2 types de manifestations :

- Une détresse respiratoire. Elle peut compliquer les hémangiomes des voies aériennes supérieures comme l'hémangiome sous glottique. Il s'agit d'une urgence thérapeutique que l'on recherche par fibroscopie sous anesthésie générale surtout en cas d'hémangiome en localisation S3 dit « en barbe ».
- Une insuffisance cardiaque. Elle peut compliquer les hémangiomes extensifs, hépatiques et l'hémangiomatose miliaire disséminée où les lésions cutanées sont particulièrement nombreuses et associées à des atteintes viscérales. Le diagnostic est réalisé par échographie abdominale et/ou cardiaque.

II.H.2 Risque fonctionnel

Le pronostic fonctionnel est engagé dans le cas des hémangiomes à localisation péri-orificielle. La plupart des hémangiomes des voies aériennes nécessiteront notamment le recours à des thérapeutiques lourdes et/ou invasives, pouvant aller jusqu'à la trachéotomie.

II.H.2.a Hémangiomes palpébraux

Ces hémangiomes peuvent entraîner des occlusions palpébrales complètes ou des compressions sur le globe oculaire et sur la jeune cornée (Figure 10). Cela peut altérer la vision et entraîner des séquelles type strabisme, astigmatisme ou amblyopie. Cette dernière est la complication la plus grave et survient dans 43 à 60% des cas (11).

L'astigmatisme est dû à une pression sur la cornée qui dédouble l'image sur la rétine. Ce sont souvent les hémangiomes des paupières supérieures qui entraînent ce type de complication. Le strabisme apparaît dans un tiers des cas soit par atteintes des muscles extraorbitaires soit par amblyopie. Une compression du nerf optique peut entraîner une atrophie optique.

Une étude réalisée sur 63 enfants atteints d'HI à localisation périoculaire a montré que 40% de ces enfants avaient une atteinte palpébrale isolée et 87% d'entre eux ayant une atteinte orbitaire intra/extra-conale avaient un astigmatisme et/ou une amblyopie (12).

Ce type de complications est mis en évidence par un examen clinique au cours duquel le déplacement du globe oculaire est observé.

Pendant la croissance, les examens ophtalmologiques et les IRM pour explorer les localisations orbitaires des HI doivent être réitérés.



Figure 10 : Exemple d'un hémangiome palpébral

II.H.2.b Hémangiomes labiaux

Ils sont à l'origine de problème de succion et de troubles du développement maxillaire et dentaire (Figure 11). Il peut y avoir des atteintes parotidiennes et mentonnières avec dyspnée, modification de la voix... L'enfant peut rencontrer des difficultés d'alimentation, une ulcération ou encore une incontinence salivaire.



Figure 11 : Exemple d'un hémangiome labial

II.H.2.c Hémangiomes narinaires

Il peut y avoir un risque pour les structures du nez notamment au cours d'un épisode de nécrose. Cela peut entraîner une obstruction des voies respiratoires ou encore une déformation du cartilage nasal (Figure 12).



Figure 12 : Exemple d'un hémangiome narinaire

II.H.2.d Hémangiomes de l'oreille

Ils peuvent être à l'origine d'une fermeture du conduit auditif, d'une infection auriculaire, d'une surdité ou d'une déformation des cartilages (Figure 13).



Figure 13 : Exemple d'un hémangiome auriculaire

II.H.2.e Hémangiomes pré mammaires

Ils peuvent troubler le développement des glandes mammaires futures (13) (Figure 14).



Figure 14 : Exemple d'un hémangiome mammaire

II.H.3 Autres complications

II.H.3.a L'ulcération

Une étude prospective américaine qui portait sur 1058 enfants avec HI a montré que 16% d'entre eux présentaient une ulcération (14). Il s'agit de la complication des HI la plus fréquente. Elle apparaît généralement vers 2 ou 3 mois voire dès la naissance. Sa fréquence est plus importante à certain endroit notamment la région centro-faciale et celle du périnée et dans le cas de certains hémangiomes comme l'hémangiome télangiectasique du siège et des organes génitaux et l'hémangiome en croissance

rapide néonatale à épiderme rouge luisant aminci. L'ulcération est généralement précédée de macules noirâtres en surface de zones rouges.

Ces ulcères sont généralement très douloureux et pénibles lors de la réalisation des pansements malgré la prise d'antalgiques. Ils peuvent dans certains cas se compliquer de surinfections et d'hémorragies. Ces plaies peuvent être responsables de cicatrices séquellaires chez ces enfants (15).

II.H.3.b L'infection

L'hémangiome ulcéré peut s'infecter comme n'importe quelle plaie.

II.H.3.c L'hémorragie

En cas d'ulcération ou de traumatisme, l'HI peut saigner. Il faut expliquer aux parents, que ces saignements sont sans gravité et qu'ils cèdent spontanément ou à l'aide d'une légère compression.

II.H.4 Risque esthétique

Il existe 2 formes principales d'HI pouvant engager le pronostic esthétique :

- ✚ Les hémangiomes très étendues, télangiectasiques au niveau de la sphère périnéale où l'on voit régulièrement des phénomènes de nécrose.
- ✚ Les hémangiomes centofaciaux aux conséquences esthétiques importantes.

Tous les hémangiomes sont responsables d'une altération esthétique transitoire qui a une conséquence psychologique sur les parents voire sur l'enfant en grandissant.

III Diagnostic

III.A Diagnostic de l'hémangiome infantile

Le diagnostic est clinique et radiologique (Figure 15) (6)(16).

Le diagnostic clinique est basé sur l'âge de survenue de la tumeur, l'examen clinique et l'histoire naturelle du patient. On observe si la tumeur est: +/- molle, +/- bleutée, froide, volumineuse et de forme variable.

Lorsque l'hémangiome possède une composante cutanée, le diagnostic est facile, et l'examen clinique est suffisant. Si il existe une composante sous cutanée, le diagnostic différentiel avec une malformation vasculaire est difficile et on aura alors recours aux examens d'imagerie. Ces derniers s'avéreront nécessaires également au cours du suivi du traitement du patient.

L'échodoppler permet de regarder si les téguments sont normaux, d'observer les lacs veineux, de voir si ils sont compressibles, si il y a une thrombose, si la tumeur est +/- phlébotique.

Au doppler, l'hémangiome se caractérise par des lésions hypervascularisées avec des vitesses élevées et résistances basses. On entend par lésion hypervasculaire, une lésion où plusieurs vaisseaux artériels et veineux sont présents au sein des tissus angiogeniques.

Au doppler couleur, on observe des masses de haute densité vasculaire ce qui permet de les différencier des malformations vasculaires.

On observera donc une masse tissulaire majoritairement bien circonscrite d'écho structure variable en fonction de son stade évolutif comprenant une hyper vascularisation diffuse en période proliférative, des vitesses artérielles élevées et un index de résistance faible.

L'hémangiome connaît un cycle évolutif au cours de la première année de vie, c'est pourquoi le suivi des modifications des caractéristiques hémodynamiques et morphologiques permet l'évaluation de l'activité des lésions et l'adaptation au mieux des thérapeutiques éventuelles.

L'IRM ou imagerie de résonance médicale sera indiquée lorsque l'hémangiome est viscéral ou en regard du rachis, de la paupière et parfois en période préopératoire afin de connaître parfaitement l'extension de l'hémangiome puisque cet examen permet de

donner une cartographie morphologique idéale de la tumeur (17).

Il permet également de déceler des malformations veineuses et donne une idée de l'extension en profondeur de la tumeur, et des localisations satellites. Cet examen permet de préciser l'extension des lésions volumineuses (18).

Si il persiste des doutes diagnostiques, une biopsie avec un marquage positif du GLUT-1 sur le prélèvement permettra d'affirmer le diagnostic d'HI.

L'angiographie est plus rarement utilisée, sauf dans le cas où une embolisation thérapeutique est envisagée.

Une endoscopie des voies aériennes est réalisée en cas d'HI des voies aériennes et une exploration des fonctions visuelles s'avère nécessaire en cas d'HI palpébrale ou oculaire.

Le scanner permet de déceler des localisations viscérales des HI. Il permet d'apprécier l'extension en surface et en profondeur. Il détermine le retentissement sur les structures voisines.

On réalise parfois une scintigraphie aux plaquettes marquées afin de confirmer le diagnostic d'HI.

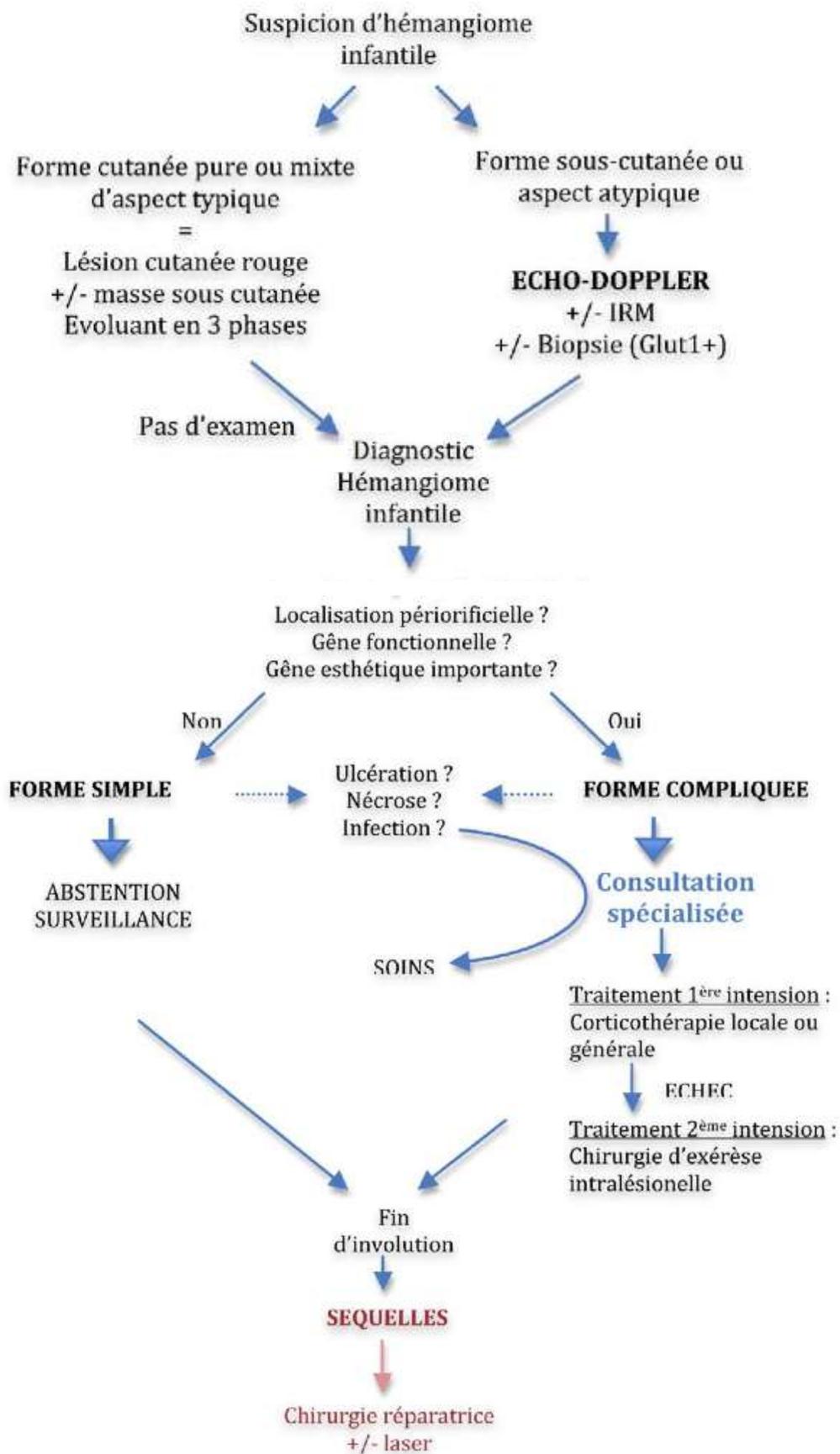


Figure 15 : Diagnostic et prise en charge des hémangiomes infantiles

III.B Les diagnostics différentiels

Le diagnostic clinique des HI est relativement facile à réaliser. Toute la difficulté intervient lorsqu'il s'agit de faire la distinction entre l'HI et une autre tumeur vasculaire, qu'elle soit bénigne ou maligne (tableau 2).

Il est indispensable de connaître les différents pièges diagnostiques afin de permettre un dépistage et une prise en charge rapide notamment dans le cas des HI graves nécessitant l'intervention d'une équipe médicale pluridisciplinaire médicale (Figure 16).

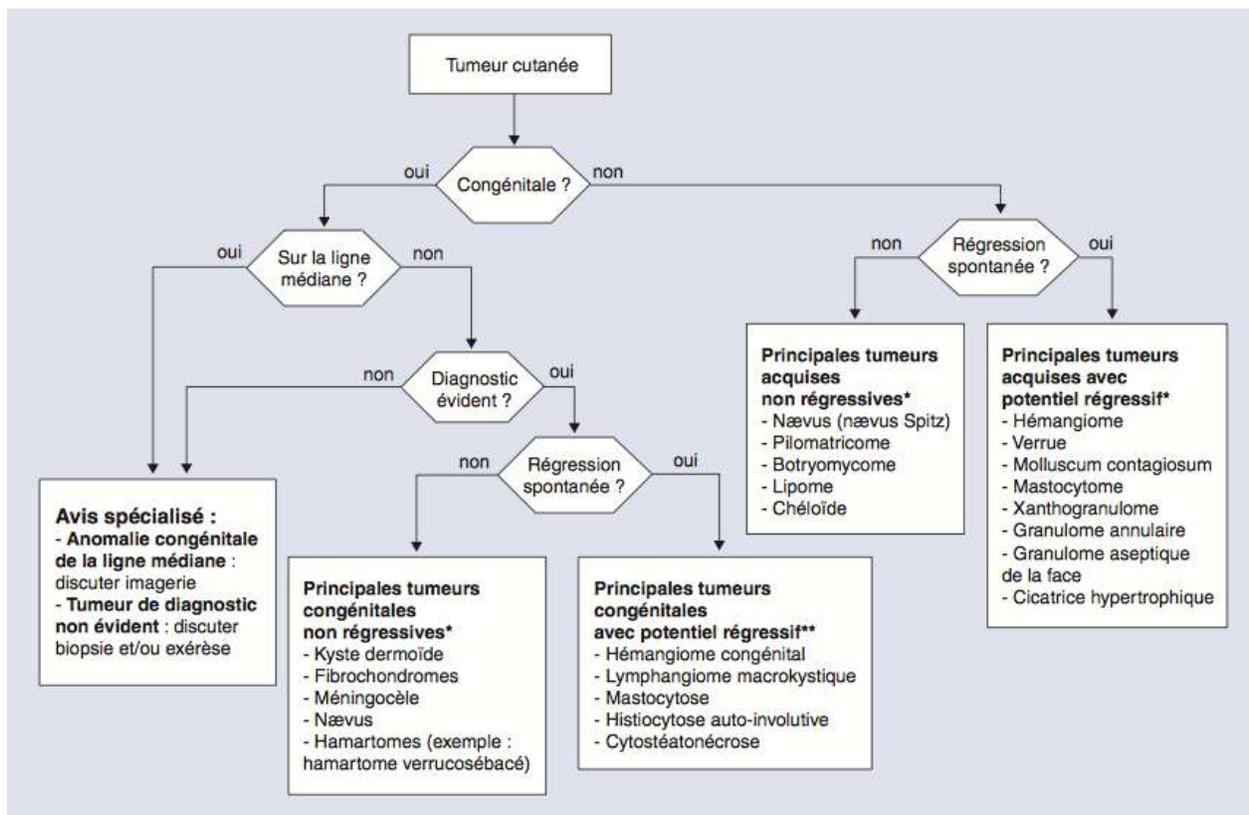


Figure 16 : Diagnostic différentiel des hémangiomes infantiles

III.B.1 Les formes cutanées

Il existe d'autres tumeurs vasculaires bénignes qui se développent au niveau cutané, par exemple le botriomycome ou granulome pyogénique, tumeur acquise bourgeonnante non épidermisée pouvant saigner facilement (figure 17). Elle apparaît spontanément après l'âge d'un an ou elle fait suite à une plaie, un traumatisme, une

malformation vasculaire au niveau capillaire ou artério-veineux. Elle se localise sur la tête et le cou dans 75% des cas.



Figure 17 : Cas d'un granulome pyogénique

III.B.2 Les formes sous-cutanées

C'est principalement ces formes qui peuvent poser des difficultés de diagnostic.

L'angiome en touffes et l'hémangioendothéliome kaposiforme

Leur présentation clinique est différente des HI classiques.

III.B.2.a Angiome en touffes

Il s'agit d'une tumeur acquise qui apparaît avant l'âge de cinq ans. L'angiome prend la forme d'une plaque infiltrée scléreuse dure de coloration normale. Cette plaque évolue ensuite vers le violet et peut parfois être recouverte de nodules rouges. Il peut y avoir une hypersudation ou une hypertrichose localisée. La tumeur se trouve au niveau du cou, des épaules ou de la racine des membres.

III.B.2.b Hémangioendothéliome kaposiforme

Il se développe au même âge que l'angiome en touffes. Il se présente sous la forme d'une plaque rouge infiltrante (Figure 18).

Ces deux tumeurs peuvent être retrouvées simultanément. Ce sont 2 tumeurs vasculaires infiltrantes et scléreuses, différentes des hémangiomes immatures. Elles peuvent être associées à une thrombopénie majeure ou phénomène de Kasabach-Merritt. Ce dernier est très dangereux puisqu'il associe aux hémangiomes cutanés ou viscéraux une coagulopathie de consommation, une thrombopénie et un saignement. L'activation de la coagulation et de la fibrinolyse peut entraîner de sérieuses complications et parfois même une coagulation intravasculaire disséminée. On observe alors des marqueurs biologiques caractéristiques :

- thrombopénie par piégeage des plaquettes
- bas taux du fibrinogène
- élévation des D-dimères

Une biopsie chirurgicale est parfois réalisée afin de confirmer le diagnostic notamment lorsque la nature angiomateuse n'est pas évidente.

→ L'angiome en touffes se caractérise par la présence d'amas lobulaires de capillaires avec des lumières virtuelles et des espaces vasculaires ayant l'aspect de vaisseaux lymphatiques et une absence d'atypie cellulaire et de mitoses. La nature vasculaire des cellules est confirmée par immunohistochimie.

→ L'hémangioendothéliome kaposiforme se caractérise par la présence de lobules vasculaires coalescents s'infiltrant dans l'hypoderme et les tissus environnants, la présence d'atypie cellulaire et de fentes vasculaires bordées de cellules fusiformes.



Figure 18 : Cas d'un hémangioendothéliome kaposiforme

III.B.2.c Myofibromatose infantile

Il s'agit d'une tumeur rare fibroblastique et vasculaire. Elle se présente sous la forme d'un nodule unique solitaire ou de nodules multiples, rouges et violacés, durs ou rénitents, parfois télangiectasiques. Dans 1/3 des cas, elle se situe au niveau de la tête et du cou. Elle est associée à un bon pronostic pour la forme solitaire, en revanche pour la forme de nodules multiples il peut y avoir une atteinte viscérale et osseuse.

La différenciation avec l'HI se fait grâce à l'échographie doppler qui permet de mettre en évidence une densité vasculaire beaucoup plus faible caractéristique du myofibrome. La biopsie montre quant à elle une double prolifération fusocellulaire périphérique et vasculaire centrale.

III.B.2.d Hémangiomes congénitaux

Cette tumeur vasculaire bénigne atteint sa croissance maximale dès la naissance. Il en existe 2 formes:

- ✚ les hémangiomes congénitaux à involution rapide ou RICH. Ils ont la particularité de régresser dans les 14 mois. Ils sont localisés au niveau sous-cutané et ils sont fermes, chauds et de couleur violette (Figure 19). Ils se développent sur les membres, près des articulations ou de la région périauriculaire et peuvent entraîner une lipoatrophie associée à un excès cutané.



Figure 19 : Exemple d'un hémangiome congénital de type RICH

- ✚ Les hémangiomes congénitaux non involutifs ou NICH qui ne régressent pas et qui correspondent à une plaque qui n'a pas vraiment de relief, chaude, bleutée,

télangiectasique avec un halo pâle (Figure 20). Cette plaque peut être accompagnée de microfistules artério-veineuses. Le diagnostic se fait lors d'une échographie prénatale, et il n'existe pas de prédominance féminine. On ne retrouvera jamais l'aspect en fraise des HI cutanés. A l'échodoppler on observera une masse vasculaire associée à des vaisseaux à flux rapide ou plus lent dont le nombre augmente lors de la régression.



Figure 20 : Exemple d'un hémangiome congénital de type NICH

Les hémangiomes congénitaux peuvent être différenciés des HI par la biopsie. Elle permet de montrer que les hémangiomes congénitaux n'expriment pas le marqueur GLUT-1, antigène vasculaire que l'on retrouve dans les HI et les vaisseaux placentaires. Le diagnostic n'est pas toujours évident entre HI et hémangiome congénital. C'est l'histoire clinique et l'évolution qui vont souvent permettre de faire la distinction.

III.B.2.e Hernie du tissu cérébral ou méningée

Le diagnostic de cette tumeur est à éliminer car une biopsie risque de déclencher dans ce cas une encéphalite septique. La principale caractéristique de ce type de tumeur est d'être située sur la ligne médiane de la face.

III.B.2.f Le gliome nasal et l'encéphalocèle

Le gliome nasal a la forme d'une protusion rouge qui ressemble fortement à l'hémangiome. Mais le gliome est congénital et n'a donc pas de croissance. Il se situe généralement à l'extérieur du nez mais peut parfois se situer à l'intérieur.

L'encéphalocèle quant à lui ressemble sur le plan clinique au gliome mais est relié à l'espace sous-arachnoïdien par une cavité sinusienne (Figure 21). Le gliome n'a plus cette liaison après la naissance.

Ils nécessitent tous les 2 un avis neurochirurgical et un scanner avant d'envisager une quelconque chirurgie. La biopsie met en évidence un enchevêtrement de tissu neural et fibreux associé parfois à quelques vaisseaux dilatés. Toute masse à localisation médiane et sous-cutanée faisant penser à un hémangiome doit faire rechercher un gliome ou un encéphalocèle avant d'envisager une chirurgie.

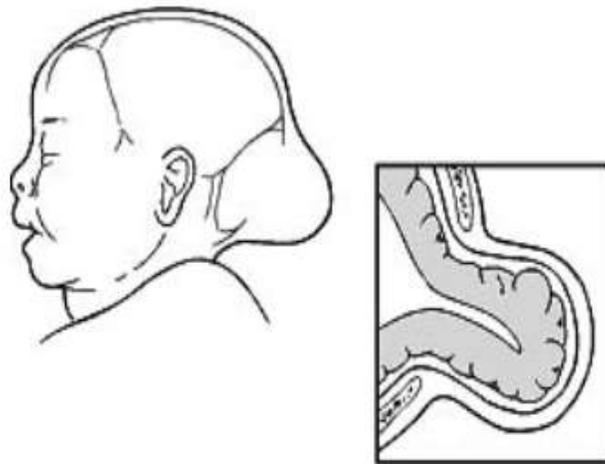


Figure 21 : Représentation schématique d'un encéphalocèle

III.B.2.g Le kyste dermoïde

Ce kyste se situe sur le visage en localisation sous cutanée, il s'agit d'une tuméfaction acquise ou congénitale, dure et pouvant adhérer à l'os (Figure 22). L'examen permettant de le différencier de l'HI est l'échographie. On observe alors une tumeur non vasculaire kystique associée à des inclusions pilosébacées et sudorales.



Figure 22 : Cas d'un kyste dermoïde

III.B.2.h Rhabdomyosarcome

Il s'agit d'une des tumeurs malignes les plus fréquentes. Elle se situe au niveau de la tête et du cou, des extrémités et du tractus génito-urinaire. Son volume augmente rapidement et les métastases sont fréquentes même lorsqu'on la traite. Elle est diagnostiquée par une biopsie chirurgicale et un examen immunohistochimique.

III.B.2.i Fibrosarcome

Le fibrosarcome apparaît dans 75% des cas au cours de la première année de vie. Il est congénital ou acquis. L'ulcération peut survenir comme dans les cas d'hémangiome mais elle apparaît suite à une nécrose tumorale et non suite à une prolifération exophytique angiomateuse comme dans les HI. A la palpation il est plus ferme que l'hémangiome. L'artériographie montre une angiogenèse intense comme pour l'hémangiome mais les vaisseaux sont anormaux et de calibres importants.

III.B.2.j Hémangiopéricytome

Il s'agit d'une tumeur rare localisée au niveau cervico-faciale. Elle se présente sous la forme d'une masse sous-cutanée érythémateuse augmentant progressivement de taille.

III.B.2.k Malformations vasculaires ou cutanées

✚ Malformation veineuse

L'augmentation du volume de la malformation veineuse en position déclive ainsi que l'échodoppler permettent de différencier celle-ci d'un HI (Figure 23).



Figure 23 : Aspect clinique d'une malformation veineuse

✚ Malformation lymphatique

Cette malformation peut augmenter de volume rapidement après un traumatisme ou une infection. Le diagnostic est généralement clinique. Cette malformation peut être érythémateuse s'il y a une inflammation associée. L'échodoppler pourra être utilisé en cas de diagnostic difficile afin d'éliminer par exemple une tumeur vasculaire à haut débit.

✚ Malformation artérioveineuse

Elle se présente sous la forme d'une macule érythémateuse pouvant augmenter de volume (Figure 24). Le diagnostic différentiel avec un HI peut nécessiter une artériographie.



Figure 24 : Exemple d'une malformation artérioveineuse du doigt

Hamartome angio-eccrine

Cette malformation cutanée se présente sous la forme d'un placard rouge violet non limité de localisation variable. Elle est douloureuse et est associée à une hyperhydrose sans infiltration contrairement à l'angiome en touffes. Elle est liée à une double prolifération à la fois vasculaire et sudorale eccrine.

III.B.3 Anomalies associées

III.B.3.a Hémangiomes cervico-faciaux

Ils se localisent en « barbe » et peuvent être associés à une extension sous glottique ou des voies aériennes supérieures. Dans la série d'Orlow, sur 27 enfants présentant un hémangiome en « barbe », évalués par un score de 1 à 5 en fonction des régions atteintes par la lésion :

1. région auriculaire droite
2. région auriculaire gauche
3. lèvre inférieure
4. menton
5. partie médiane antérieure du cou

60% des enfants ont un score supérieur à 4 et 37% d'entre eux ont une extension muqueuse. En 1997, Orlow a montré la fréquence d'association des HI cutanés cervico-faciaux à distribution « en barbe » à savoir les régions préauriculaires, menton, partie antérieure du cou et lèvre inférieure, et l'hémangiome symptomatique des voies respiratoires supérieures ou sous glottiques. Parmi les patients chez qui plus de trois régions étaient atteintes au niveau cutané, 63 % avaient une atteinte respiratoire symptomatique, dont 40 % ont dû subir une trachéotomie (19).

L'évaluation clinique relativement aisée dans ces localisations permet un dépistage et un traitement précoce de ces enfants.

III.B.3.b Hémangiomes périorbitaires

A l'IRM, on observe une extension extra ou intra orbitaire. Cette dernière est extra/intra conique lorsque la masse angiomateuse franchit les muscles oculomoteurs.

L'importance de l'envahissement palpébral ne constitue pas non plus un facteur prédictif de l'extension intraorbitaire.

Les enfants atteints d'hémangiomes cutanées périorbitaires doivent subir un IRM afin de prévenir l'astigmatisme et l'amblyopie.

III.B.3.c Hémangiomes périnéaux

Ils peuvent être associés à des anomalies rectales ou génitales comme un hémiclititoris, absence des petites lèvres, atrophie des grandes lèvres, absence du canal anal ou anus vestibulaire. Ces anomalies ne seront traitées qu'après régression de l'hémangiome.

III.B.3.d Hémangiomes multiples

On parle alors de « bébé coccinelle ». Ces hémangiomes cutanés sont souvent associés à des hémangiomes viscéraux dont la localisation la plus fréquente se situe au niveau du foie. De plus, souvent sont associés des fistules artérioveineuses, l'enfant peut alors présenter une insuffisance cardiaque sévère. Le diagnostic différentiel avec l'hémangiome isolé est facile lorsqu'il existe des lésions cutanées. Si le nombre d'hémangiome cutané de l'enfant est supérieur à 5, on pratique systématiquement une échographie hépatique et abdominale et un doppler dans le but de rechercher une éventuelle hépatomégalie ou une insuffisance cardiaque associée.

L'hémangiome hépatique peut être associé à une hypothyroïdie acquise sévère due à une augmentation de l'activité iodothyronine desiodinase et/ ou la sécrétion d'un facteur TSH like.

III.B.3.e Hémangiomes sacrés

Ils peuvent être associés à des anomalies intraspinales occultes. On recherche chez l'enfant une faiblesse des membres inférieurs ou des troubles vésico-urinaires. Le diagnostic précoce permet une prise en charge neurochirurgicale évitant des conséquences neurologiques importantes.

III.B.3.f Malformations vasculaires

Elles peuvent être associées aux hémangiomes infantiles mais cela est rare (16)(20).

Tableau 2 : Diagnostics différentiels des hémangiomes infantiles (20)

(HEK : hémangioendothéliome kaposiforme)

	Siège	Aspect	Biopsie	Histologie
Gliome nasal	Racine nez intranasal	T rouge ou violette	Dangereuse (encéphalite)	Tissu neural et fibreux
Encéphalocoèle	id relié espace arachnoïdien	T rouge ou violette	Dangereuse (encéphalite)	Tissu neural et fibreux
Kyste dermoïde	Orbite, racine du nez, fontanelles	T bleutée	Inutile échographie	Tu kystique, inclusions pilosébacées
Hémangiopéricytome	Tête cou	T sous-cutanée augmente de volume	Dangereuse shunt AV	Tu maligne, c fusiformes, c périvasculaire primitives

	Caractère	Clinique	Localisation	Évolution	Histologie	Ex. Compl.
Angiome en touffes	Acquis	Infiltré, scléreux, hyperhydrose, hypersudation	Cou, épaules, racine des membres	Risque KM	Amas lobulaires capillaires	
HEK	Acquis	Infiltré, scléreux	Cou épaules, racine des membres	Risque KM	Lobules vasculaires infiltrant l'hypoderme	
Hamartome Angioeccrine	Congénital	Plaque érythémateuse Non infiltré	Partout	Persiste pendant toute la vie	Prolifération vasculaire et eccrine	
RICH	Congénital	Tumeur violette et chaude	Membres (articulation), tête (oreille)	Régression avec lipoatrophie	GLUT 1 neg lobules vasculaires et fibrose	Échographie prénatale
NICH	Congénital	Tumeur bleutée, chaude, halo pâle	Membres (articulation), tête (oreille)	Pas de régression	GLUT 1 neg lobules vasculaires, cellules endothéliales en clous de tapissier	Échographie prénatale, postnatale : micro-FAV

Fibrosarcome Dur violet, veines dilatées, ulcération cratériforme	Tumeur avec rehaussement en T2 inhomogène	Angiogenèse, calibre vx, inhomogène, blush capillaire, inhomogène, veines drainage élargies	Augmentation D-Dimères, thrombopénie modérée			Traitement chirurgie, chimio
Myofibromatose Nodules uniques ou multiples, durs rénitents Rhabdomyosarcome Tête et cou, tumeur infiltrée, adhérente, surface lisse				Densité vasculaire faible	Prolifération, régression si vasculaire et unique fusocellulaire, métastases si multiples Sarcome, desmine et myoglobine positifs, urgent ++	Augmente de volume, métastases, agressif

Partie 2 : Les traitements de l'hémangiome infantile

I Généralités

La grande majorité des HI régresse spontanément mais certains nécessitent une prise en charge spécialisée. En effet, la plupart des HI sont de petite taille et/ou de localisation masquée par les vêtements. Dans 80% des cas, l'abstention thérapeutique est de mise. Cependant dans 10 à 20% d'entre eux, un traitement sera nécessaire : pronostic vital engagé, menace fonctionnelle, complication locale ou esthétique trop importante à long terme, conséquences psychologiques.

Le traitement s'avèrera indispensable dans les cas suivants (Tableau 3) :

- ✚ HI au développement important en surface et en volume, à localisation faciale comme les HI palpébraux ou péri-oculaires
- ✚ HI ulcérés de façon torpide et douloureuse
- ✚ HI ulcérés centro faciales à côté d'un orifice
- ✚ HI viscéral

Les modalités thérapeutiques utilisées le plus souvent jusqu'à encore récemment étaient la corticothérapie systémique en injection intratumorale ou en application locale, les soins d'ulcères, les antibiotiques oraux, le laser et la chirurgie. Environ quinze pour cent des nourrissons présentant un HI reçoivent un traitement pharmacologique visant à stopper la tumeur. L'objectif principal recherché lorsqu'on décide de traiter est de laisser le moins de cicatrices possibles ou de les dissimuler dans les plis naturels. Le traitement vise ainsi à bloquer la croissance tumorale, à en limiter les complications, et à accélérer la résorption de la lésion. Il nécessite une collaboration pluridisciplinaire : radiologique, dermatologique, et chirurgicale. Pour prendre la décision de mettre en place une thérapeutique, il est important de connaître les facteurs prédictifs d'évolution des HI que nous avons décrits précédemment (21).

Tableau 3: Principales indications de traitement des hémangiomes infantiles

Risque vital (rare).

- Hémangiome sous-glottique ;
- Hémangiome de grande taille : risque d'insuffisance cardiaque (hémangiome hépatique) ;
- Hémangiome cérébral ou médullaire (risque de compression) ;
- Hémangiome digestif (hémorragies).

Risque fonctionnel.

- Hémangiome orbitaire ou palpébral : risque d'amblyopie ;
- Hémangiome du conduit auditif ;
- Hémangiome labial ;
- Hémangiome nasal ;
- Hémangiome région périnéale à proximité d'un orifice.

Hémangiome ulcéré douloureux.

Hémangiome avec risque esthétique.

- Hémangiome de la face de grande taille ;
- Hémangiome nodulaire du nez, des lèvres ou de la paupière ;
- Hémangiome sous-cutané rétromammelonnaire chez une fille.

II Corticothérapie systémique

Le mécanisme d'action des corticoïdes dans le traitement des hémangiomes est encore mal connu. L'hypothèse serait que la corticothérapie stimulerait d'une part l'apoptose des cellules des HI en augmentant le cytochrome b, et d'autre part la libération de facteurs anti-angiogéniques en augmentant le nombre de mastocytes. La corticothérapie est donnée en phase de prolifération des HI depuis les années 60. On utilise généralement la Prednisone ou la Prednisolone. La posologie d'attaque varie entre 2 et 5 mg/kg/j et le traitement dure environ 2 mois puis les doses sont progressivement diminuées.

La Betaméthasone est parfois utilisée à la posologie de 0,10 à 0,30 mg/kg/j.

La régression ou la stabilisation de l'HI n'intervient que dans seulement 30 à 60% des cas traités par corticothérapie, malgré les doses élevées utilisées. La réponse au traitement intervient en générale entre la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine de traitement.

Lorsque la décroissance du traitement est trop rapide, il peut y avoir un rebond évolutif faisant perdre tout le bénéfice de la cure.

Ce traitement est associé à un certain nombre d'effets indésirables. La plupart sont transitoires et bénins notamment le faciès cushingoïde, les insomnies, l'irritabilité, le reflux gastro-oesophagien, l'acné, la pilosité, le retard de croissance et l'ostéoporose.

D'autres effets indésirables sont parfois plus graves :

- L'hypertension artérielle
- La myocardiopathie hypertrophique obstructive
- L'Insuffisance surrénalienne en fin de traitement augmentant le risque d'infections. Elle pourra être compensée par une prise d'hydrocortisone. Le retard statural sera alors rattrapé en 6 à 24 mois.
- L'immunosuppression secondaire associée à un risque accru de pneumocystose pulmonaire (possibilité d'association avec du triméthoprime/sulfaméthoxazole pour éviter cet effet)
- Un potentiel impact sur le cerveau immature

Pour ces raisons très peu de pays ont accordé une autorisation de mise sur le marché (AMM) à des corticoïdes par voie systémique dans le traitement des HI. Aux doses et durées de traitement prescrites pour être efficace, les effets indésirables sont inévitables (1).

III Interféron α -2a et Interféron α -2b

Il s'agit d'un agent anti-angiogénique qui diminue la prolifération des cellules endothéliales par inhibition du facteur FGF. Il est employé dans les formes d'HI compliquées, volumineuses et très étendues en cas d'échec de la corticothérapie. La posologie utilisée est de 1 à 3 millions d'unités/m²/j, par voie sous-cutanée. Le traitement est long et dure 6 à 12 mois. Il y a environ 45% de réponse complète au traitement, et la régression de l'HI s'observe entre la 2^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement. L'efficacité de ces traitements est indéniable mais ils entraînent un certain nombre d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont la fièvre et les douleurs musculaires du type syndrome pseudo grippal essentiellement en début de traitement.

Il y a également des effets indésirables majeurs :

- une toxicité hématologique,

- une toxicité hépatique,
- une hypothyroïdie,
- un syndrome dépressif,
- une neurotoxicité avec paraplégie spastique et retard de développement pouvant être définitive et survenant dans 10 à 30% des cas. Cet effet a été observé principalement chez les nourrissons traités avant l'âge de 1 an et a conduit à limiter son utilisation aux formes très graves engageant le pronostic vital et en échec de la corticothérapie systémique.

IV Vincristine

La vincristine est un agent anti-angiogénique qui interfère avec les microtubules mitotiques et induit l'apoptose des cellules tumorales *in vitro*.

De façon plus ponctuelle, la cyclophosphamide et la bléomycine en injection intralésionnelle ont également été utilisées.

Ces traitements sont utilisés en cas d'échec à la corticothérapie générale dans les formes graves d'HI et pour son efficacité au cours du syndrome de Kasabach-Meritt. Ils sont également efficaces sur les formes superficielles et viscérales des HI.

La posologie de la Vincristine est de 0,05 mg/kg, par voie intraveineuse à raison d'une fois par semaine. La durée du traitement est d'au moins 15 semaines. L'efficacité est proche de 100% et on observe une régression de l'hémangiome dès la 3^{ème} semaine de traitement.

Les effets indésirables de la vincristine sont nombreux : la fatigue, l'alopécie, la constipation, les douleurs abdominales avec rare cas d'iléus paralytique, les douleurs transitoires des mâchoires, la neuropathie périphérique, la modification transitoire des réflexes ostéotendineux, la toxicité hématologique notamment neutropénie, et la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (22).

V Corticothérapie intra lésionnelle

Elle est indiquée en cas de formes évolutives mais localisées pour les hémangiomes où un traitement par voie générale ou une chirurgie ne sont pas indiqués. On utilise la

Triamcinolone Kenacort retard. La posologie indiquée est de 3 à 5 mg/kg/procédure. Les injections se font en plusieurs points sous anesthésie générale courte et en milieu chirurgical. Le protocole comprend généralement 2 à 3 injections à 2 ou 3 mois d'intervalle. Une réponse favorable intervient dans 50% des cas. Les effets indésirables sont limités et généralement locaux comme l'apparition de vergetures ou d'hypochromie cutanée. Il existe un risque de complication majeure de ce traitement: la cécité par occlusion centrale de la rétine notamment en cas d'hémangiome péri-orbitaire.

VI Chirurgie

La chirurgie ne semble plus devoir être proposée en 1^{ère} intention aujourd'hui. Elle est réservée aux cas compliqués, aux résistances ou aux contre-indications absolues des bêtabloquants. Elle est utile en cas de désobstruction d'urgence. Le but étant de faire moins de cicatrices que l'évolution naturelle de la lésion.

La chirurgie est envisagée dans 3 situations principales :

- la nécrose précoce en phase proliférative de l'HI,
- la symptomatologie fonctionnelle (souvent oculaire ou ORL),
- les séquelles (persistance du volume résiduel après involution spontanée),
- les déformations des structures anatomiques des tissus voisins suite à la prolifération de l'HI.

VI.A Chirurgie précoce

Elle est utilisée en phase de croissance des hémangiomes globuleux dit « pendulum » localisés sur le nez, les paupières ou les lèvres ainsi que les hémangiomes laryngés symptomatiques. Cette chirurgie nécessite des dissecteurs à ultrasons aussi nommés cavitrons ou dissectrons. Au niveau des paupières, cela permet de dégager l'axe visuel pouvant être caché par des composantes sous-cutanées.

Pour le nez, cette chirurgie permet d'éviter la rétraction des cartilages de l'aile du nez rendant la pointe du nez arrondie (on parle de « nez de clown ») qui apparaît après l'involution de l'hémangiome. Le risque rencontré est bien sûr esthétique avec possibilité de cicatrices. Le rapport bénéfice/risque est toujours étudié avant de s'engager dans une procédure chirurgicale surtout lorsqu'une résorption naturelle est envisageable.

Lorsque l'enfant atteint 9 ou 10 mois, il commence à se déplacer, il y a alors un risque qu'il chute sur la cicatrice (23)(24).

VI.B Chirurgie tardive

Lorsque l'HI a disparu, il peut rester des séquelles esthétiques. On envisage alors une opération afin de réparer les séquelles cutanées notamment des résidus fibro-adipeux, et les séquelles structurales. Cette chirurgie est souvent associée à un traitement par laser des télangiectasies.

VII Lasers

Le laser utilisé est de type à colorant pulsé car ce laser est efficace sur les composantes superficielles. Il permet une décoloration de la peau et accélère la cicatrisation notamment des hémangiomes ulcérés. En revanche, Il n'a aucun intérêt sur les composantes dermiques profondes. Le laser sera donc indiqué en phase précoce des hémangiomes, en nappes, superficiels, rouges et peu épais, localisés sur le visage ou les mains. Ce geste peut être douloureux mais il est rapide et réalisé sous anesthésie. Parfois on peut observer transitoirement après le geste une pigmentation ou dépigmentation de la peau. La plupart du temps il n'y a aucune cicatrice.

Il existe un second type de laser : laser CO2 ou laser erbium. Celui-ci est utilisé en phase tardive sur des cicatrices. Il permet d'améliorer l'aspect en lissant la peau ou par effet tenseur de la zone cicatricielle.

VIII Autres traitements

VIII.A L'embolisation thérapeutique

Cette intervention consiste à obstruer une artère pour en réduire le débit. Elle est indiquée dans le cas d'hémangiomes hépatiques avec défaillance cardiaque. Elle est réalisée sous anesthésie générale et des particules résorbables sont employées. Il peut y avoir cependant des migrations d'embolies et des spasmes artériels.

VIII.B Les pansements vaselinés, hydrocellulaires et hydrocolloïdes

Ils sont utilisés lorsque l'hémangiome se complique d'ulcères. Ils ont également un pouvoir antalgique (3).

VIII.C L'Imiquimod topique

Le rapport bénéfice/risque de cette crème à base d'Imiquimod, modulateur des réponses immunitaires reste encore à établir.

VIII.D Les dermocorticoïdes niveau I et II

Ils sont indiqués pour les hémangiomes superficiels rouges et peu épais, au stade de prolifération.

VIII.E La radiothérapie

La radiothérapie était utilisée au cours des années 40 et 50, mais elle a été heureusement abandonnée de nos jours. Elle entraînait de nombreux effets indésirables graves : des tumeurs cutanées, thyroïdiennes et cérébrales, la fermeture précoce des zones d'ossification, la stérilité, la cécité, et l'apparition de lésions malignes à long terme (jusque 20 ans après)(21).

VIII.F La cryothérapie

Ce traitement reste populaire pour certains dermatologues. Cependant, il est inefficace sur la composante profonde de l'HI. Par ailleurs, c'est un traitement douloureux, répétitif et qui est susceptible de laisser des cicatrices indélébiles, voire une hypopigmentation (21).

Partie 3 : Une thérapeutique d'avenir : les bêtabloquants.

I Circonstances de découverte

En août 2006 à l'hôpital des enfants de Bordeaux, le docteur Alain Taïeb reçoit dans son service un nourrisson présentant une grosseur à proximité du nez. « Une tache de vin vascularisée qui gêne sa respiration », explique le docteur Labrèze, dermatologue au CHU de Bordeaux et membre de l'équipe. Le plus souvent, il n'y a pas de conséquences car on l'a vu précédemment la grosseur appelé HI régresse spontanément au cours des 6 premières années de vie. Dans 88 % des cas, les HI régressent spontanément et ne nécessitent pas de traitement. Cependant 12 % des HI sont associés à des complications nécessitant une prise en charge thérapeutique à savoir les hémangiomes avec menace de pronostic vital, avec risque fonctionnel, avec risque de cicatrices permanentes ou de défiguration et les hémangiomes ulcérés ou douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples (25). Les médecins doivent alors choisir d'opérer ou de traiter l'enfant par chimiothérapie ou par corticoïdes. Mais ces traitements ne fonctionnent que dans un tiers des cas et sont susceptibles d'engendrer un certains nombres d'effets indésirables. Le cas du patient étant relativement sérieux, les médecins décident de le placer sous corticoïdes. L'enfant présente alors une hypertension artérielle et son rythme cardiaque s'accélère. Des bêtabloquants lui sont administrés en urgence. Les médecins observent alors que l'hémangiome s'est dégonflé suite à l'administration du bêtabloquant. Les médecins décident alors de stopper le traitement de corticoïdes et de maintenir le bêtabloquant. Les mois suivants, la tumeur se résorbe à une vitesse incroyable encore jamais observée.

A l'automne 2006, un autre enfant atteint au visage et au bras d'HI, se présente à l'hôpital, il ne répond pas aux corticoïdes. L'équipe consulte alors le comité d'éthique de l'hôpital pour savoir si on peut essayer le traitement par bêtabloquant sur ce patient. Il accepte sachant que les effets indésirables sont moindres qu'avec les corticoïdes.

Comme avec le premier patient, les HI régressent. L'équipe du CHU de Bordeaux publie en 2008 ces observations dans la revue britannique *The New England Journal of Medicine* (26). Dans les mois qui suivent, le traitement par bêtabloquant est administré

à près de 300 bébés présentant des formes graves d'hémangiome. On observe 100% de réponse positive au traitement.

II Modalités de traitement

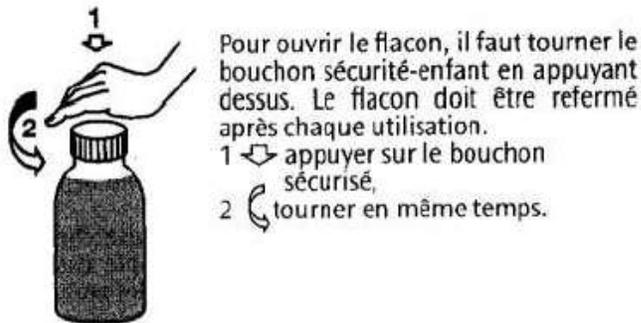
II.A Forme pédiatrique per os

Il s'agit de la forme pédiatrique en sirop de chlorhydrate de propranolol 3,75mg/ml (flacon de 120ml, liste I), qui est utilisée à raison à raison de 1mg/kg/j pendant la première semaine réparties en 2 ou 3 prises puis 2mg/kg/j. Si le résultat recherché n'est pas suffisant au bout d'un mois, 3mg/kg/j seront administrés ce qui correspond à la dose thérapeutique maximale recommandée. Il n'a pas été démontré qu'un dosage supérieur à 4mg/kg/j soit nécessaire (27).

La durée du traitement varie en fonction de l'étendue de l'hémangiome et de sa forme. On traitera généralement jusqu'à l'âge de 9 mois dans le cas des hémangiomes de taille moyenne, et on ira jusqu'à l'âge de 12 mois voire plus pour les hémangiomes segmentaires de grande taille. Le traitement est maintenu jusqu'à la fin de période de croissance supposée de l'hémangiome à savoir jusqu'à l'âge de 18mois. Des rechutes ou des résistances secondaires au traitement ont été observées en cas d'arrêt trop précoce du traitement.

Le médicament doit être administré juste avant ou pendant le repas directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la pipette graduée de 0 à 19 mg de propranolol, sans être au préalable mélangé avec un aliment ou une boisson (Figure 25).

En effet, on pourra dilué le médicament avec une cuillère à café soit 5 ml de lait pour des enfants de mois de 5 kg, ou avec une cuillère à soupe soit 15 ml de lait ou de jus de fruit pour les enfants pesant plus de 5 kg. L'administration pourra se faire avec le biberon. Le mélange devra être utilisé dans les 2 heures qui suivent.



Utiliser uniquement la pipette graduée jointe au flacon de Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml. Elle peut prélever jusqu'à un maximum de 19 mg de propranolol.

La dose à administrer est adaptable à 0,5 mg près grâce aux graduations.

Figure 25 : Mode d'utilisation du flacon de la solution buvable de propranolol

Ce médicament est issu de la recherche du laboratoire Pierre Fabre et a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation. Il s'agit d'une forme spécialement destinée aux nourrissons. La formulation répond aux exigences de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) permettant d'éviter la présence d'excipients déconseillés chez les bébés.

Le nourrisson doit subir un examen préthérapeutique avant de recevoir le traitement. L'initiation de ce traitement se fait en milieu pédiatrique hospitalier sous monitoring avec une période de surveillance en milieu hospitalier d'au moins 4 heures qui comprendra au minimum une mesure horaire de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et du rythme respiration ainsi qu'un ECG et une glycémie capillaire à T+2h et à T+4h après le début du traitement. L'augmentation de dose est réalisée sous le même protocole de surveillance. Le suivi du patient est ensuite ambulatoire, le traitement est à donner quotidiennement matin et soir, à domicile, préférentiellement aux heures de repas afin d'éviter les situations favorisant l'hypoglycémie. Le patient sera revu tous les mois afin d'ajuster la dose de traitement au poids et d'effectuer un examen complet pour évaluer la tolérance au traitement (Figure 26).

Examens à réaliser	Période de traitement										Période de suivi	
	VI	J0	J7	J14	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M12	M24
Examen clinique complet	X	X ¹	X ¹	X ¹	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan hépatique et rénal	X											
Glycémie capillaire	X	X ²	X ²	X ²								
ECG	X	X ²	X ²	X ²			X			X ³		
Echographie cardiaque bidimensionnelle	X											
Croissance staturo-pondérale	X				X	X	X	X	X	X	X	X
Développement neurologique	X										X	X

1. Toutes les heures pendant 4 heures après la 1^{ère} administration et après toute augmentation de dose.
2. Toutes les 2 heures pendant 4 heures après la 1^{ère} administration et après toute augmentation de dose.
3. A réaliser si le traitement est poursuivi.

Figure 26 : Planning de suivi médical des enfants recevant la solution buvable de propranolol

II.A.1 Effets Indésirables du bêtabloquant

II.A.1.a Mineurs

- Les extrémités froides
- Une tension artérielle diastolique basse entraînant une hypotension asymptomatique,
- Des troubles digestifs notamment reflux gastro-oesophagien ou diarrhées,
- Des cauchemars avec réveils nocturnes.

II.A.1.b Majeurs

- Un risque d'hypoglycémie en période néonatale ou en situation de jeûne,
- Un bronchospasme avec révélation possible d'un asthme qui entrainera le cas échéant l'arrêt du traitement de manière définitif, bronchospasme au cours d'un épisode de bronchiolite,
- Une hyperkaliémie par lyse tumorale : HEMANGIOL peut augmenter le taux sanguin de potassium en cas d'hémangiome ulcéré étendu. Dans ce cas, ce taux

- devra être mesuré,
- Des malaises avec pâleur et cyanose.

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés à la dose de 1 mg/kg/jour ou de 3 mg/kg/jour sur une durée maximale de 6 mois (Tableau 4).

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante:

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Tableau 4: Les effets indésirables de la solution buvable de propranolol classés par fréquence

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Bronchite	Bronchiolite		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil	Agitation Cauchemars Irritabilité		
Affections du système nerveux		Somnolence		Crise convulsive hypoglycémique
Affections cardiaques			Bloc AV	Bradycardie
Affections vasculaires		Extrémités froides		Hypotension artérielle Vasoconstriction Syndrome de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Vomissements	Constipation Douleur abdominale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Erythème	Urticaire Alopécie	
Investigations		Diminution de la pression artérielle	Diminution de la glycémie Diminution de la fréquence cardiaque Neutropénie	Agranulocytose Hyperkaliémie

II.A.1.c Conduite à tenir en cas d'effets indésirables

Dans le cas des effets mineurs, il n'y a pas de conduite particulière si ce n'est qu'en cas de troubles digestifs on conseille de fractionner la prise du traitement.

Concernant la survenue de cauchemars, il faut éviter de donner le traitement après 17h ou bien réduire la posologie de la prise vespérale.

Afin d'éviter tout risque d'hypoglycémie, on va s'assurer par exemple que l'enfant est nourrit à heures fixes. Dans le cas particulier d'une gastroentérite, la prise alimentaire

devient alors insuffisante, on conseille de suspendre la prise du traitement pendant quelques jours.

Si un bronchospasme apparaît au cours d'un épisode infectieux intercurrent, on suspendra le traitement quelques jours. En revanche, s'il s'agit d'une récurrence d'un bronchospasme spontané révélateur d'un asthme sous-jacent, le traitement sera arrêté.

Au cours du traitement, la kaliémie est surveillée surtout dans les cas d'hémangiome de grande taille ou avec une ulcération.

II.A.2 Contre indications

Il existe plusieurs contre indications au traitement :

- Bradycardie sinusale (inférieure à 45- 50 battements par minute),
- Bloc auriculo-ventriculaire,
- Hypotension artérielle,
- Asthme,
- Nouveau-né allaité par sa mère traitée par bêta bloquant (possibilité de surdosage),
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques,
- Prédisposition à l'hypoglycémie.

II.B Forme topique

Dans le cas des HI superficiels, il n'est pas nécessaire d'envisager un traitement par propranolol par voie systémique. C'est pour cette raison qu'une formulation topique de bêtabloquant sous la forme de timolol maléate est à l'étude afin de traiter localement les petites lésions des HI superficiels (28).

En France, il n'existe pour l'instant pas de formulation galénique adaptée et la molécule est donc parfois prescrite hors AMM et sans remboursement.

Il est par exemple possible de réaliser une préparation magistrale de propranolol à 2% d'une quantité de 20 g en mélangeant 10 comprimés de chlorhydrate de propranolol de 40 mg avec 20 g de vaseline pure. L'administration biquotidienne sans occlusion de cette préparation sur les lésions conduit à un palissement de l'HI et à une diminution de son épaisseur dès les premiers jours d'application. Aucun effet indésirable n'a été enregistré (29).

Il existe également un collyre ophtalmique de timoptol 0,5% LP qui s'applique quotidiennement matin et soir sur la lésion (13).

Le propranolol en forme topique semble efficace et bien toléré dans les formes d'HI superficiels. Il pénètre très bien la couche cornée, il est ainsi en forte concentration dans la peau et il y a une faible diffusion systémique, ce qui diminue le risque d'effets secondaires.

Actuellement, la forme galénique et les concentrations optimales sont à l'étude, afin de déterminer un mode d'utilisation et une durée de traitement optimaux.

II.C Un autre bêtabloquant : Sectral* Acébutolol

Il s'agit à l'inverse du propranolol, d'un bêta bloquant cardiosélectif se fixant sur les récepteurs bêta 1. Il a été utilisé sous forme buvable dans le traitement des HI. Cependant son utilisation ne paraît pas judicieuse de part sa cardioselectivité. En effet, les cellules endothéliales qui composent les HI sont riches en récepteurs bêta 2, récepteurs qui ne sont pas ciblés par ce médicament. Par ailleurs, cette molécule engendre moins d'effets périphériques que le propranolol, les effets indésirables sont par conséquent moindres, d'où malgré tout l'intérêt qu'elle suscite dans le traitement de l'HI. Des études comparatives rigoureuses sont en cours afin de déterminer son efficacité par rapport au propranolol (2).

III Efficacité

Les bêtabloquants et en particulier le propranolol sont devenues ces dernières années le traitement médical de première ligne pour les HI compliqués.

Leur efficacité a été découverte de manière fortuite suite à une myocardiopathie hypertrophique survenue chez un nourrisson présentant un HI traité par corticothérapie. Sous propranolol, la régression de l'HI a été observée malgré l'arrêt des corticoïdes.

Les tout premiers résultats concernant 11 nourrissons ont été publiés en 2008. Depuis de nombreuses équipes dans le monde entier ont confirmé l'efficacité de ce traitement. Dans plus de 90% des cas, on observe un affaissement et un blanchiment de l'hémangiome dans les heures suivant l'administration du traitement puis l'effet continue pour arriver à une régression plus ou moins complète de l'HI. Son efficacité est quasi

constante, rapide et objective en 2 mois. Des études de phase 2 et 3 internationales ont permis de confirmer l'efficacité du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles (30).

Dans les cas les plus favorables, 6 mois après le début du traitement il ne reste que quelques télangiectasies résiduelles, aspect que l'on observe qu'après plusieurs années de régression spontanée. On peut parfois observer l'effet du propranolol dès les premières heures qui suivent son administration (31).

L'idéal est de débiter le traitement le plus tôt possible en phase proliférative de l'hémangiome afin de stopper la croissance tumorale.

Lorsqu'on arrête le traitement, on peut observer une reprise de l'évolution de l'hémangiome dans 25% des cas, mais cela reste modéré. Une réaugmentation de la taille de l'HI ou une recoloration peuvent être observées si le traitement est stoppé avant la fin de la période de croissance, c'est à dire avant le premier anniversaire de l'enfant. On pourra d'ailleurs envisager une nouvelle cure de propranolol pour y remédier (32).

Contrairement aux corticoïdes, les résistances sont rares. Il a notamment été observé des récives tardives à distance de l'arrêt du traitement (vers 18 mois) dans le cas d'hémangiome profond péri oculaire (33).

IV Mécanisme d'action dans l'hémangiome infantile

Le propranolol est un bêtabloquant non cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque, qui se fixe en particulier sur les récepteurs bêta 2 présents sur les cellules endothéliales. Son mécanisme d'action dans l'HI reste encore mal connu. Cependant plusieurs hypothèses ont été avancées et il n'est pas impossible que le mécanisme soit dû à différents effets cumulés du propranolol.

Le bêtabloquant entraîne rapidement une vasoconstriction par blocage des récepteurs β -adrénergiques au sein de l'HI ainsi qu'une baisse de la perfusion de l'HI. C'est ce qui explique l'affaissement et le changement de couleur de l'HI dès les premières heures d'administration.

Par ailleurs, il a un effet inhibiteur sur le système rénine angiotensine ce qui inhibe la prolifération des cellules endothéliales immatures.

Il a également des propriétés modulatrices de la sécrétion du VEGF (et bFGF), ainsi le bêtabloquant peut bloquer la sécrétion du VEGF par inhibition soit des récepteurs des

catécholamines du stress, soit de la formation du complexe HIF. La diminution du taux de VEGF est à l'origine d'une inhibition de la prolifération des cellules endothéliales et mésenchymateuses de l'HI et d'une apoptose des cellules le composant. Les bêtabloquants agiraient donc en inhibant la sécrétion des facteurs angiogéniques ce qui a pour conséquence de cesser la prolifération endothéliale et d'entraîner une apoptose forcée de ces cellules. Le bêtabloquant agit également par réduction de la néo-vascularisation, réduction de la formation des tubules vasculaires et réduction de la sécrétion de la matrix métalloprotéinase.

Les bêtabloquants ont par ailleurs un effet limitant sur l'angiogenèse en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques en diminuant l'action des facteurs de croissance tels que le VEGF et FGF et également en bloquant la voie Raf/MAPK impliquée dans l'angiogenèse.

V Le partenariat entre Pierre Fabre Dermatologie et le CHU de Bordeaux

Suite à la découverte de ce nouveau traitement, l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux a souhaité déposer un brevet. Une équipe comprenant des chercheurs, des personnes chargées de la valorisation, des juristes et des personnes du marketing s'est formée pour mettre en forme ce souhait. Pierre Fabre a alors montré un fort intérêt pour cette découverte. Une licence exclusive et mondiale a été signée en 2008 entre cette équipe hospitalière et le laboratoire afin de développer, produire et mettre sur le marché une forme galénique du bêtabloquant adaptée aux enfants et destinée au traitement des HI.

L'efficacité du traitement s'est confirmée rapidement sur plusieurs centaines d'enfants dans le monde entier. Des études restent alors indispensables pour prouver cette efficacité à long terme et mieux connaître la tolérance du traitement. A ce sujet, une étude internationale a démarré en 2009.

Des réunions trimestrielles ont lieu entre Pierre Fabre Dermatologie, l'équipe du CHU de Bordeaux et les chercheurs afin d'assurer le suivi de cette collaboration sur le plan scientifique et sur la stratégie de propriété intellectuelle.

Le transfert technologique issu de cette collaboration a été récompensé en 2011 par les Trophées C U R I E. Il est ainsi reconnu comme l'un des plus beaux résultats de valorisation de la recherche publique française de ces vingt dernières années.

Jusque là les innovations en matière de dermatologie médicale étaient rares, c'est pourquoi la mise sur le marché de ce nouveau traitement dans le traitement des HI est une formidable opportunité pour le laboratoire Pierre Fabre.

Ce nouveau traitement doit bien sûr faire preuve d'une efficacité et d'une sécurité démontrée scientifiquement afin de pouvoir être utilisé dans le cadre d'une AMM dans l'indication spécifique à laquelle il répond, d'où la nécessité d'essais cliniques rigoureux (34).

VI Recommandations thérapeutiques actuelles

L'initiation de ce traitement dans le cadre de l'HI est encadrée par des recommandations éditées par l'ANSM décrivant un protocole d'utilisation thérapeutique (35).

La mise en route du traitement se fait en milieu hospitalier sous surveillance de la fonction cardiaque.

En cas d'oubli de prise de la solution, il ne faudra pas donner à l'enfant une double dose pour compenser l'oubli. Dans ce cas, le traitement est poursuivi sans changement.

Le flacon se conserve 1 mois après ouverture.

Le traitement est instauré à partir du 35^{ème} jour de vie de l'enfant (ou âge corrigé de 35 jours dans le cas d'une prématurité pour respecter les immaturités néonatales physiologiques des grands systèmes métaboliques).

Un bilan pré thérapeutique doit être réalisé avant de débiter le traitement : échographie cardiaque, électrocardiogramme, mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, du rythme respiratoire et de la glycémie.

Le traitement est maintenu jusqu'au premier anniversaire de l'enfant. Il n'y a pas de recommandations préconisant une diminution progressive des doses à l'arrêt du traitement.

Si la durée du traitement est supérieure ou égale à 3 mois, le patient est revu en consultation 12 mois et 24 mois après l'arrêt définitif du traitement.

VII Tolérance

L'acceptabilité et la tolérance à ce traitement sont généralement excellentes à doses thérapeutiques. Une surveillance est tout de même nécessaire concernant certaines fonctions.

VII.A La fonction cardiaque

Le propranolol peut entraîner des troubles de la fonction cardiaque. Il faudra envisager l'arrêt du traitement en cas de fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute ou d'une pression artérielle inférieure à 60/40mmHg.

VII.B La glycémie

Le propranolol inhibe la réponse des catécholamines endogènes permettant la correction de l'hypoglycémie. Il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie à savoir la tachycardie, les palpitations et les sueurs abondantes. Il peut par conséquent aggraver des situations d'hypoglycémie survenant dans des situations à risque comme le jeûne ou les vomissements. Il faut arrêter le traitement si la glycémie est inférieure à 40 mg/dl.

VII.C Le bronchospasme

Le traitement sera arrêté en cas de bronchite dyspnéisante avec sibilants ou de bronchiolite.

On peut administrer en parallèle des β 2-mimétiques et des corticostéroïdes inhalés. La reprise du traitement se fera à distance de l'épisode selon le schéma posologique habituel recommandé du traitement. Une corticothérapie à forte dose de courte durée peut être envisagée en cas de signes respiratoires importants, le temps que le traitement par bêtabloquant fasse effet.

Si l'arrêt du traitement a été de courte durée en comparaison de la durée du traitement déjà administrée à l'enfant, on réalisera 2 jours de prise à demi dose.

L'arrêt du traitement sera définitif en cas de récurrences de ces manifestations respiratoires.

VIII Règles de prescription

La solution orale pédiatrique de propranolol Hemangiol* en sirop a été développée par le laboratoire pharmaceutique Pierre Fabre dans l'indication de l'HI prolifératif. C'est le premier et seul traitement approuvé dans l'indication des HI prolifératifs nécessitant un traitement systémique. Ce médicament est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et administration initiale hospitalière selon les recommandations du RCP.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivrée en Mai 2014 une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne pour ce médicament. Cette solution pédiatrique était jusque là disponible en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte si l'enfant remplissait les critères d'éligibilité à savoir HI prolifératifs entraînant un risque vital ou fonctionnel ou HI ulcérés (*cf. formulaire de demande d'ATU nominative annexe n°1*)

Les ATU sont des procédures réglementaires de mise à disposition précoce des médicaments avant que la demande de mise sur le marché ne soit établie.

Elles sont délivrées pour une « spécialité destinée à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié et que l'efficacité et la sécurité d'emploi de la dite spécialité est fortement présumée en l'état des connaissances scientifiques. »

Les ATU sont soit :

- nominatives accordées par la cellule ATU de l'ANSM pour un patient donné à la demande du médecin et pour une durée limitée pouvant être renouvelée (*cf. fiche de demande initiale de traitement annexe n°2*).

- de cohorte qui fait suite à l'ATU nominative accordée par l'ANSM au titulaire des droits d'exploitation du médicament qui s'engage alors à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. Dans ce cas, l'accord pour un patient donné est directement délivré par la cellule ATU du laboratoire pour une durée illimitée.

Les médicaments soumis à ATU sont délivrés par les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux.

Une conférence de consensus aux Etats-Unis a évoqué la possibilité d'instaurer le traitement par propranolol en ambulatoire pour les nourrissons nés à terme et ne présentant pas de facteurs de risque (25).

Maintenant que l'AMM a été obtenue par le laboratoire, la commercialisation du produit devrait débuter prochainement en France, en Allemagne et progressivement s'élargir aux autres pays européens. (*cf. communiqué de presse annexe n°3, RCP annexe n°4*).

L'agrément par la commission européenne fait suite à celui de la Food and Drug Administration (FDA) obtenu le 14 mars 2014 pour Hemangeol, nom de la spécialité identique qui est commercialisée depuis cet été aux Etats-Unis.

Cet AMM pédiatrique ou PUMA « Paediatric Use Marketing Authorization » est seulement la deuxième octroyée par l'EMA depuis la mise en place du dispositif en 2007.

IX Essais cliniques et développement de la solution buvable de propranol pédiatrique

C'est en 2009 qu'un partenariat a été conclu entre les Laboratoires Pierre Fabre Dermatologie et l'Université de Bordeaux pour rendre accessible cette découverte aux nourrissons atteints d'HI dans des conditions spécifiquement adaptées à l'usage pédiatrique.

Dans ce cadre, Pierre Fabre Dermatologie a pris en charge le développement pharmaceutique, toxicologique, clinique et industriel du produit dans cette indication notamment :

- en développant d'une formulation adaptée aux nourrissons : sans excipient à effets notoires (en particulier de l'alcool et du sucre) et aromatisée, pour faciliter l'acceptabilité du traitement,

- en mettant en place 3 études cliniques dont une de Phase II / III, réalisée chez 460 bébés âgés de 5 semaine à 5 mois, pour confirmer le schéma thérapeutique approprié, l'efficacité et la tolérance de la formule (30),

- en concevant une présentation visant une utilisation sécurisée et facilitée du produit avec notamment une seringue orale graduée en mg et un adaptateur non amovible sur le flacon,

- en réalisant la transposition industrielle et la fabrication du médicament selon les standards pharmaceutiques, afin de garantir la qualité et la reproductibilité du médicament.

X Discussion par rapport aux traitements existants

X.A Avantages

✚ La corticothérapie est restée longtemps le traitement de première intention pour les HI compliqués. Cependant, la fréquence des complications et le fait de devoir parfois recourir à la chirurgie ou à l'embolisation ont finalement mené la recherche à trouver d'autres thérapeutiques. Le propranolol semble être la thérapeutique d'avenir avec quasiment 100% de rémission chez les patients qui en ont bénéficiée, et un petit nombre d'effets indésirables.

Le propranolol constitue un traitement très bien toléré avec des effets indésirables rares chez l'enfant par rapport aux corticoïdes. Avant l'introduction du propranolol, l'incidence des complications sévères des HI s'élevait à 10%. **Le propranolol présente donc une tolérance et une efficacité indéniable et se révèle aujourd'hui comme étant le traitement de première intention des HI compliqués.**

✚ Une étude a permis d'évaluer la différence en terme de durées d'hospitalisation entre avant et après l'utilisation du propranolol (36). **Une baisse de la durée d'hospitalisation** de 2,44 jours à 1,16 jours a été observée depuis l'utilisation de ce nouveau traitement, soit une baisse de l'ordre de 50%.

L'HI a un impact médical et financier important. C'est pourquoi l'utilisation du propranolol a un impact significativement positif sur les coûts de prise en charge de cette pathologie.

✚ L'impact psychologique de cette pathologie sur les parents, sur leur vie familiale et professionnelle avant la mise à disposition de ce nouveau traitement a également été évalué. Les principales difficultés rencontrées par les familles sont pour:

- 88% le regard d'autrui
- 64% la culpabilité

- 52% les angoisses concernant la guérison
- 28% la souffrance
- 69% l'impact sur le sommeil
- 57% la complication de la vie de famille
- 50% leur carrière professionnelle
- 38% le couple

Une étude en cours semble démontrer que la mise à disposition de ce nouveau traitement va permettre une nette diminution de l'impact psychologique de cette pathologie sur les familles (36).

X.B Inconvénients

Il existe quelques contre-indications majeures à ce nouveau traitement :

Sa mise en place nécessite une surveillance rapprochée de la fonction cardiaque et de la tension artérielle par monitoring.

Une surveillance de la glycémie de l'enfant est nécessaire notamment en cas de gastroentérite ou de contexte de jeun.

L'effet bronchoconstricteur des bêtabloquants peut être gênant surtout en cas de bronchiolite.

En cas d'arrêt précoce du traitement par propranolol soit avant la fin de la phase proliférative (en moyenne avant 5 mois), il y a un risque de rebond de l'hémangiome avec augmentation de son volume et une recoloration. Ces cas de récurrences tardives n'ont à ce jour été observées que pour des HI profonds à localisation périoculaire. Cela nécessite alors la réintroduction du traitement avec établissement d'une seconde cure. Afin d'éviter ce rebond, on peut choisir un arrêt progressif par palier de concentration en propranolol surtout lorsque l'arrêt de la prescription est justifiée par une contre-indication cardiologique. Il est nécessaire de reconnaître ce type d'hémangiome à risque afin d'éviter une rechute de celui-ci (33).

A ce jour, un seul cas de résistance aux bêtabloquants, survenue chez une patiente atteinte d'un HI orbitaire âgée de 3 mois a été décrit. Seule une corticothérapie par voie systémique a permis d'obtenir une régression. La corticothérapie systémique garde une

place dans de rares cas d'HI compliqués résistants aux bêtabloquants. Il faudra veiller à chercher des facteurs d'efficacité prédictifs de ces traitements afin d'améliorer la prise en charge de cette tumeur (37).

Conclusion

La majorité des HI sont bénins et ne nécessitent aucun traitement. L'HI a la particularité d'apparaître au cours des premières semaines de vie de l'enfant parfois sans signes prémonitoires. C'est pourquoi cette tumeur vasculaire bénigne rend les parents inquiets et désireux de voir guérir leur enfant de cette imperfection au plus vite. Un suivi auprès d'une équipe médicale pluridisciplinaire doit alors être engagé, afin de prendre en charge l'enfant et de soutenir la famille au mieux. En fonction du type d'HI, un traitement sera envisagé ou non, tout en pensant aux conséquences que l'apparition de cette tumeur pourrait avoir sur le restant de la vie de l'enfant. Si le traitement est nécessaire, l'équipe médicale explique celui-ci dans sa globalité à la famille en rapportant ses bénéfices et les complications potentielles.

Jusqu'ici, les corticoïdes étaient considérés comme le traitement le plus efficace des HI compliquées, malgré le nombre important d'effets indésirables potentiels.

Une découverte fortuite au sein du CHU de Bordeaux est venue bouleverser la prise en charge de l'HI, les bêtabloquants se révélant dès lors comme le premier traitement avec une réelle efficacité et une tolérance quasi sans faille dans la prise en charge de cette pathologie.

On peut affirmer sans risques que la corticothérapie au long cours et tous les autres traitements prolongés ont moins leur place face aux bêtabloquants dans le traitement de l'HI. Bien que leur mécanisme d'action ne soit pas encore bien élucidé à ce jour, la prise en charge de l'HI par les bêtabloquants a considérablement facilité et amélioré le traitement de cette pathologie.

Annexes

Annexe n°1



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Code : *Ministère de la Santé Publique Article L.5121-12 à 2° - Articles R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74*

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé		
Date de la demande J J M M A A A A	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente	Cachet de la Pharmacie d'établissement
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX : 01 55 87 36 12 TÉL. : 01 55 87 36 11/36 13 atu@ansm.sante.fr	Nom du Pharmacien	
	Email	
	Tél : J J M M A A A A	
	Fax : J J M M A A A A	
Signature		

À remplir par le Médecin prescripteur responsable				
Médicament concerné			Patient	
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (en majuscules) :		Forme :	Nom : (3 prem. lettres)	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
			Âge :	
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres)	Poids :

Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :

En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient. Date : J J M M A A A A	Nom du médecin prescripteur	Cachet du Médecin
	Service	
	Tél : J J M M A A A A	
	Email :	
	Signature	

D1 - FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT
Autorisation temporaire d'utilisation nominative
Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable

MEDECIN	PATIENT
Nom :	Initiales Patient : - (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)
Spécialité :	Date de naissance : / / (JJ/MM/AAAA)
Service :	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Hôpital / adresse :	Taille (cm) : Poids (kg) :
.....	
Téléphone :	
Fax :	
ANTECEDENTS	
Patient :	
Poids de naissance (kg) :	
Prématurité	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Age corrigé atteint	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Asthme	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Bronchite(s) dyspnéisante(s) avec sibilants / bronchiolite(s)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, à détailler (nombre d'épisodes) :	
Pathologie cardiaque	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, laquelle :	
Antécédent de réaction anaphylactique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, à détailler :	
Terrain atopique (dermatite atopique, rhinite allergique, conjonctivite allergique, antécédents familiaux atopiques, autre antécédent médical cliniquement significatif) :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, lequel :	
Autre(s) pathologie(s)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, laquelle :	
CLINIQUE	
Description de l'hémangiome :	
Localisation : <input type="checkbox"/> Visage	Taille :
<input type="checkbox"/> Autre(s) localisation(s)	à détailler :
	Taille :
Risque vital	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, à détailler :	
Retentissement fonctionnel	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, lequel :	
Ulcération sévère ne répondant pas à des soins simples	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
à détailler :	
Patient incluible dans l'un des essais cliniques ¹ actuellement en cours :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si non, pourquoi :	
Traitements antérieurs de l'hémangiome :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, à détailler :	

¹ - A randomised, controlled, multidosage, multicentre, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind).

- A multicentre, open-label study of propranolol in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy

- A multicentre, open-label study of propranolol in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy

**Pierre Fabre obtient l'AMM européenne pour Hemangiol®
le premier et seul traitement pédiatrique approuvé
dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs**

Castres (Tarn) - France, le 5 mai 2014 –Les Laboratoires Pierre Fabre Dermatologie ont obtenu auprès de la Commission Européenne l'autorisation de mise sur le marché pour Hemangiol® (propranolol), le premier et seul médicament approuvé dans l'indication « hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique ». Hemangiol® est une solution buvable spécifiquement développée pour un usage pédiatrique. Sa commercialisation débutera par la France et l'Allemagne et sera ensuite progressivement élargie à d'autres pays européens.

L'agrément de la Commission Européenne fait suite à celui de la Food and Drug Administration (FDA) obtenu le 14 mars dernier pour Hemangeol, nom de la spécialité identique qui sera commercialisée à partir de juin aux Etats-Unis.

Cette AMM pédiatrique (ou PUMA pour Paediatric Use Marketing Authorization) est seulement la deuxième de ce type, toutes pathologies confondues, à être octroyée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) depuis la mise en place du dispositif en 2007.

De la découverte au médicament

L'efficacité du propranolol pour le traitement des hémangiomes infantiles a été découverte en 2007 par le Dr Christine Léauté-Labreze, Dermatologue au CHU de Bordeaux. « *12% des hémangiomes sont des formes sévères qui peuvent entraîner des complications comme une obstruction des voies aériennes, altérer la vue ou entraîner des défigurations irréversibles. Pourtant nous n'avions à notre disposition aucun traitement avec un profil d'efficacité et de tolérance satisfaisant pour cette pathologie. L'AMM apporte un cadre légal d'utilisation sécurisant pour l'enfant, l'entourage et le prescripteur.* » souligne le Dr Christine Léauté Labreze Dermatologue CHU de Bordeaux.

C'est en 2009 qu'un partenariat a été conclu entre les Laboratoires Pierre Fabre Dermatologie et l'Université de Bordeaux pour rendre accessible cette découverte aux nourrissons atteints d'hémangiomes infantiles dans des conditions spécifiquement adaptées à l'usage pédiatrique. Dans ce cadre, Pierre Fabre Dermatologie a pris en charge le développement pharmaceutique, toxicologique, clinique et industriel, notamment :

- Le développement d'une formulation adaptée aux nourrissons : sans excipient à effets notoires (notamment alcool et sucre) et aromatisée, pour faciliter l'acceptabilité du traitement,

- La mise en place de 3 études cliniques dont une de Phase II / III, réalisée chez 460 bébés âgés de 5 semaine à 5 mois, pour confirmer le schéma thérapeutique approprié, l'efficacité et la tolérance de la formule,

- La conception d'une présentation visant une utilisation sécurisée et facilitée avec notamment une seringue orale graduée en mg et un adaptateur non amovible sur le flacon,
- La transposition industrielle et la fabrication selon les standards pharmaceutiques, afin de garantir la qualité et la reproductibilité du médicament.

« *Chaque année, ce sont des milliers d'enfants qui vont pouvoir bénéficier de ce nouveau traitement de dermatologie pédiatrique spécifiquement formulé, développé, testé et produit pour un usage pédiatrique sécurisé* » a déclaré le Dr Jean-Jacques Voisard, Dermatologue, Directeur Général Pierre Fabre Dermatologie.

« *Les agréments obtenus de l'agence américaine puis européenne valorisent la capacité d'innovation de la recherche française et récompensent un partenariat public-privé entamé il y a six ans entre l'Université, le CHU de Bordeaux et les Laboratoires Pierre Fabre, avec le soutien de l'agence d'innovation Aquitaine Science Transfert* » a commenté Eric Ducournau, Directeur Général de Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. « *C'est un formidable encouragement à poursuivre nos efforts de recherche dans les domaines d'innovation thérapeutique prioritaires pour notre Groupe que sont l'oncologie, la dermatologie et la neuropsychiatrie* » a déclaré Bertrand Parmentier, Directeur Général des Laboratoires Pierre Fabre.

À propos des hémangiomes infantiles

Les hémangiomes infantiles sont les tumeurs les plus communes chez le nourrisson. Elles concernent 3 à 10% des nouveau-nés. Ce sont des tumeurs vasculaires le plus souvent bénignes, caractérisées par une prolifération anormale du tissu endothélial. Les lésions sont rarement détectables à la naissance, mais apparaissent pendant les 4 à 6 premières semaines de vie. Si la majorité des hémangiomes infantiles sont bénins, environ 12% d'entre eux sont sévères et requièrent une prise en charge par un spécialiste. En effet, certains hémangiomes, peuvent engager le pronostic vital ou fonctionnel. C'est le cas quand ils se développent sur des zones sensibles (près des yeux, du système ORL). L'ulcération est la complication la plus fréquente (avec une incidence de 16%). D'autres complications majeures sont l'obstruction des voies aériennes, le risque cardiaque ou les défigurations.

À propos d'Hemangiol®

Hemangiol® (propranolol base) est une forme pharmaceutique de propranolol spécifiquement adaptée et testée dans l'indication pédiatrique pour laquelle elle a été développée, permettant de meilleures conditions d'usage et d'administration pour cette population de patients. L'efficacité d'Hemangiol® chez l'enfant (âgé de 5 semaines à 5 mois lors de l'instauration du traitement) avec un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique a été démontrée dans une étude pivotale adaptative de phase II/III, randomisée, contrôlée, en doses multiples, multicentrique.

Informations importantes de sécurité

Hemangiol® est contre indiqué chez les prématurés n'ayant pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines, en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,

d'asthme ou antécédent de bronchospasme, de bradycardie, de blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés, d'insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement, d'hypotension artérielle, ou de phéochromocytome. Dans les essais cliniques conduits dans les hémangiomes infantiles prolifératifs, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par HEMANGIOL ont été des troubles du sommeil, des infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées et des vomissements. Les effets indésirables les plus sévères rapportés au cours du programme d'utilisation compassionnelle et dans la littérature ont été des hypoglycémies (et les événements associés tels que des crises convulsives hypoglycémiques) et des infections respiratoires majorées associées à une détresse respiratoire.

A propos de Pierre Fabre et de Pierre Fabre Dermatologie

Pierre Fabre est le 3^{ème} laboratoire pharmaceutique français. Son chiffre d'affaires s'est élevé en 2013 à 2,008 milliards d'euros dont 56% réalisés à l'international. Implanté depuis toujours en Midi-Pyrénées, Pierre Fabre détient des filiales dans 44 pays et distribue ses produits dans plus de 130 pays. Présent sur l'ensemble des segments de la santé: des médicaments éthiques aux soins dermo-cosmétiques en passant par la médication officinale (OTC), Pierre Fabre emploie 10 000 collaborateurs dans le monde. En 2013, le Groupe a consacré 17% du chiffre d'affaires réalisé dans le médicament à la R&D, autour de trois axes de recherche prioritaires : oncologie, dermatologie et neuropsychiatrie. A travers la société de contrôle Pierre Fabre Participations, les Laboratoires Pierre Fabre sont détenus à 86% par la Fondation Pierre Fabre, reconnue d'utilité publique depuis 1999. Le solde des actions est détenu par les collaborateurs de l'entreprise (7%) et en autocontrôle (7%). Créé en 1983, présent dans 84 pays, Pierre Fabre Dermatologie s'est affirmé en 30 ans comme un acteur majeur de la dermatologie. Son portefeuille de produits couvre la prise en charge des principales pathologies dermatologiques: acné, psoriasis, dermatoses inflammatoires, mycoses, alopecies, etc. S'appuyant sur l'expertise pharmaceutique du groupe, Pierre Fabre Dermatologie conjugue l'exigence absolue de qualité et d'efficacité pour ses médicaments, la recherche des formes galéniques les plus appropriées aux traitements dermatologiques et l'accompagnement des dermatologues.

RCP Hemangiol

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable.

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 4,28 mg de chlorhydrate de propranolol correspondant à 3,75 mg de propranolol base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution buvable limpide, incolore à légèrement jaune, avec une odeur fruitée.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

HEMANGIOL est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,

Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples, Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des hémangiomes infantiles, dans un environnement clinique contrôlé dans lequel des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence, sont disponibles.

Posologie

La posologie est exprimée en propranolol base.

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour, répartie en deux prises séparées de 0,5 mg/kg. Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, de la manière suivante : 1 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 2 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 3 mg/kg/jour en dose d'entretien.

La dose thérapeutique est de 3 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées de 1,5 mg/kg, le matin et en fin d'après-midi, avec un intervalle d'au moins 9 heures entre deux prises. Le médicament doit être pris pendant ou juste après un repas.

Si l'enfant ne mange pas ou vomit, il est recommandé de ne pas administrer la dose.

Si l'enfant recrache une dose ou ne prend pas tout le médicament, il convient de ne pas lui administrer une autre dose et d'attendre la dose suivante prévue.

Au cours de la phase de titration, chaque augmentation posologique doit être réalisée sous surveillance médicale dans les mêmes conditions que pour l'administration de la dose initiale. Après la phase de titration, la dose sera réajustée par le médecin en fonction de l'évolution du poids de l'enfant.

Une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un réajustement de la posologie doivent être effectués au moins une fois par mois.

Durée du traitement

HEMANGIOL doit être administré pendant une période de 6 mois.

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la dose.

Chez la minorité de patients qui présentent une rechute des symptômes après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être réintroduit dans les mêmes conditions avec une réponse satisfaisante.

Populations particulières

En l'absence de données d'efficacité clinique et de sécurité, HEMANGIOL ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 5 semaines.

Il n'y a pas de données d'efficacité et de sécurité dans les essais cliniques menés avec HEMANGIOL permettant de recommander l'instauration d'un traitement par HEMANGIOL chez l'enfant âgé de plus de 5 mois.

Enfants insuffisants hépatiques ou rénaux

En l'absence de données, l'administration du produit n'est pas recommandée chez l'enfant insuffisant hépatique ou rénal (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration : voie orale

HEMANGIOL doit être administré pendant ou juste après un repas afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Il doit être administré directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol base fournie avec le flacon de solution buvable (voir les instructions d'utilisation à la rubrique 3 de la notice).

Le flacon ne doit pas être agité avant utilisation.

Si nécessaire, le médicament peut être dilué dans une petite quantité de lait pour bébé ou de jus de pomme et/ou d'orange adapté à l'âge de l'enfant. Ne pas verser le produit dans un biberon plein.

Le mélange peut être effectué avec une cuillère à café (environ 5 ml) de lait pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg ou avec une cuillère à soupe (environ 15 ml) de lait ou de jus de fruit pour les enfants pesant plus de 5 kg et administré dans un biberon. Le mélange doit être utilisé dans un délai de 2 heures.

HEMANGIOL et le repas doivent être donnés par la même personne afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Si plusieurs personnes sont impliquées, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de l'enfant.

4.3 Contre-indications

- Prématurés n'ayant pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines (l'âge corrigé étant calculé en soustrayant le nombre de semaines de prématurité de l'âge réel)
- Nouveau-né allaité par sa mère traitée par des médicaments contre-indiqués avec le propranolol
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

- Asthme ou antécédent de bronchospasme
- BAV des second et troisième degrés
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire)
- Bradycardie au des limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Fréquence cardiaque (battements/min)	100	90	80

- **Hypotension artérielle au-dessous des limites suivantes :**

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Pression artérielle	65/45	70/50	80/55

(Pression artérielle en mm/Hg)

- Choc cardiogénique
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement
- Angor de Prinzmetal
- Troubles artériels périphériques sévères (syndrome de Raynaud)
- Enfants prédisposés à l'hypoglycémie
- Phéochromocytome

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise sous traitement

Avant la mise sous traitement par propranolol, un dépistage des risques associés à l'utilisation de propranolol doit être réalisé. Une analyse des antécédents médicaux et un examen clinique complet doivent être effectués, incluant la mesure de la fréquence cardiaque ainsi qu'une auscultation cardiaque et pulmonaire.

En cas de suspicion d'anomalie cardiaque, il convient de consulter un spécialiste avant la mise sous traitement afin de rechercher une éventuelle contre-indication sous-jacente.

En cas d'anomalie broncho-pulmonaire aiguë, la mise sous traitement doit être différée.

Affections cardiovasculaires

Le propranolol, de par son action pharmacologique, peut entraîner ou majorer une bradycardie ou des troubles de la pression artérielle. On diagnostiquera une bradycardie si la fréquence cardiaque diminue de plus de 30 bpm par rapport à la fréquence initiale. La bradycardie est définie comme une fréquence cardiaque inférieure aux limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Fréquence cardiaque (battements/min)	100	90	80

Après la mise sous traitement et après toute augmentation de dose, une surveillance clinique, incluant la pression artérielle et la fréquence cardiaque, doit être effectuée au moins toutes les heures pendant au moins 2 heures. En cas de bradycardie symptomatique ou de bradycardie inférieure à 80 bpm, il convient de consulter immédiatement un spécialiste.

En cas de bradycardie sévère et/ou symptomatique ou d'hypotension artérielle survenant à n'importe quel moment au cours du traitement, il convient d'interrompre le traitement et de consulter un spécialiste.

Hypoglycémie

Le propranolol s'oppose à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie. Il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie en particulier tachycardie, tremblements, anxiété et faim. Il peut aggraver les hypoglycémies survenant chez l'enfant, notamment en cas de jeûne, de vomissements ou de surdosage.

Ces hypoglycémies associées à la prise de propranolol peuvent se présenter exceptionnellement sous forme de crise convulsive et/ou de coma.

En cas d'apparition de signes cliniques d'hypoglycémie, il est nécessaire de faire boire à l'enfant une solution liquide sucrée et d'interrompre temporairement le traitement. Une surveillance appropriée de l'enfant sera mise en place jusqu'à disparition des symptômes.

Chez l'enfant diabétique, la surveillance glycémique doit être renforcée.

Affections respiratoires

En cas d'infection des voies respiratoires inférieures associée à une dyspnée avec sibilants, le traitement doit être temporairement interrompu. L'administration de bêta2 agonistes et de corticoïdes inhalés est possible. La reprise du propranolol peut être envisagée après que l'enfant a complètement récupéré ; en cas de récurrence, le traitement doit être définitivement arrêté.

En cas de bronchospasme isolé, le traitement doit être définitivement arrêté.

Insuffisance cardiaque

La stimulation sympathique peut être un élément vital pour soutenir la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive et son inhibition par bêta-blocage peut aggraver la défaillance.

Syndrome PHACE

Les données de sécurité concernant l'utilisation du propranolol chez les patients atteints de syndrome PHACE sont très limitées.

Le propranolol peut accroître le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de syndrome PHACE avec des anomalies cérébrovasculaires sévères en réduisant la pression artérielle et en diminuant l'écoulement sanguin des vaisseaux occlus, rétrécis ou sténosés.

Les enfants qui présentent un hémangiome infantile facial étendu doivent faire l'objet d'investigations approfondies pour rechercher une éventuelle artériopathie associée à un syndrome PHACE, par angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou et par imagerie cardiaque pour visualiser la crosse aortique, avant d'envisager un traitement par le propranolol.

Il convient de consulter un spécialiste.

Allaitement

Le propranolol passe dans le lait maternel, les mères traitées par le propranolol qui allaitent leur enfant doivent en informer leur médecin.

Insuffisance hépatique ou rénale

Le propranolol est métabolisé au niveau hépatique et éliminé par le rein. En l'absence de données chez l'enfant, le propranolol n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.2).

Hypersensibilité

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés, le traitement par bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêtabloquants entraînent une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant. Lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, le traitement par bêtabloquant doit être interrompu au moins 48 heures avant l'intervention.

Hyperkaliémie

Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés chez des patients avec des hémangiomes ulcérés étendus. Une surveillance des électrolytes doit être réalisée chez ces patients.

Psoriasis

Chez les patients souffrant de psoriasis, des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants ; l'indication mérite d'être pesée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En l'absence d'études spécifiques chez l'enfant, les interactions médicamenteuses avec le propranolol sont celles déjà connues chez l'adulte. Avant d'administrer d'autres médicaments, il convient de tenir compte des 2 situations suivantes (non mutuellement exclusives) :

- Enfant recevant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous.
- Enfant allaité par sa mère prenant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous. Dans ce cas, la nécessité d'arrêter l'allaitement doit être discutée.

Une surveillance clinique étroite à la recherche d'une éventuelle intolérance au propranolol est nécessaire.

Associations déconseillées

- *Inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil, bépridil)*

L'administration concomitante avec le propranolol peut entraîner des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), des troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi qu'une insuffisance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, notamment en début de traitement.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Médicaments cardiovasculaires

Antiarythmiques

La propafénone a des propriétés inotropes négatives et bêtabloquantes qui peuvent s'ajouter à celles du propranolol, malgré une étude rassurante chez des volontaires sains.

Le métabolisme du propranolol est réduit par l'administration concomitante de quinidine, entraînant une augmentation de 2 à 3 fois de la concentration sanguine et des degrés plus importants de blocage bêta-adrénergique.

L'amiodarone est un antiarythmique doté de propriétés chronotropes négatives qui peuvent s'ajouter à celles observées avec les bêtabloquants tels que le propranolol. Des troubles de l'automatisme et de la conduction sont prévisibles en raison de la suppression des mécanismes sympathiques compensateurs.

Le métabolisme de la lidocaïne par voie intraveineuse est inhibé par l'administration concomitante de propranolol, entraînant une augmentation de 25 % des concentrations de lidocaïne. Une toxicité de la lidocaïne (événements indésirables neurologiques et cardiaques) a été rapportée après administration concomitante avec le propranolol.

Digitaliques

Les digitaliques ainsi que les bêtabloquants ralentissent la conduction auriculoventriculaire et diminuent la fréquence cardiaque. Leur utilisation concomitante peut majorer le risque de bradycardie.

Dihydropyridines

Il convient d'être prudent chez les patients sous bêtabloquant qui reçoivent une dihydropyridine. Les deux agents peuvent induire une hypotension artérielle et/ou une insuffisance cardiaque chez les patients dont la fonction cardiaque est partiellement contrôlée en raison de leurs effets inotropes additifs. Leur utilisation concomitante peut réduire la réponse sympathique réflexe en cas de vasodilatation distale excessive.

Antihypertenseurs (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, alpha-bloquants quelle que soit l'indication, antihypertenseurs d'action centrale, réserpine, etc.)

Lorsqu'ils sont associés à des bêtabloquants, les médicaments qui diminuent la pression artérielle peuvent entraîner ou aggraver une hypotension artérielle, notamment orthostatique. L'arrêt simultané des bêtabloquants et des antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver le rebond d'hypertension artérielle qui suit l'arrêt brutal de la clonidine et le propranolol doit être arrêté plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine.

Médicaments non cardiovasculaires

Corticoïdes

Les patients avec un hémangiome infantile peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie s'ils ont reçu ou s'ils reçoivent simultanément un traitement par corticoïdes car la suppression surrénalienne pourrait entraîner un défaut de réponse à l'hormone de contre-régulation, le cortisol, et ainsi majorer le risque d'hypoglycémie. Ceci s'applique également aux enfants allaités par leur mère traitée par corticoïdes en cas de posologies élevées ou de traitement prolongé.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent l'effet antihypertenseur des bêtabloquants.

Médicaments induisant une hypotension artérielle orthostatique

Les médicaments qui induisent une hypotension artérielle posturale (dérivés nitrés, inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, agonistes dopaminergiques, lévodopa, amifostine, baclofène) peuvent ajouter leurs effets à ceux des bêtabloquants.

Inducteurs enzymatiques

Les taux sanguins de propranolol peuvent être diminués par l'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine ou le phénobarbital.

Hypoglycémiantes

Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.

Il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de propranolol avec un traitement hypoglycémiant chez les patients diabétiques car cela pourrait prolonger la réponse hypoglycémique à l'insuline. Dans ce cas, prévenir le personnel soignant et renforcer, surtout en début de traitement, la surveillance glycémique.

Hypolipémiants

L'administration concomitante de cholestyramine ou de colestipol avec le propranolol peut entraîner une diminution allant jusqu'à 50 % des concentrations de propranolol.

Anesthésiques halogénés

Ils peuvent diminuer la contractilité myocardique et la réponse vasculaire compensatoire en cas d'administration avec le propranolol. Les bêta-stimulants peuvent être utilisés pour contrer le bêta-blocage.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : Non pertinent.

Allaitement : Mères qui allaitent : voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5.

Fertilité :

Bien que certains effets réversibles sur la fertilité des mâles et des femelles aient été rapportés dans la littérature chez des rats adultes recevant de fortes doses de propranolol, l'étude réalisée chez de jeunes animaux n'a pas montré d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non pertinent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans les essais cliniques conduits dans les hémangiomes infantiles prolifératifs, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par HEMANGIOL ont été des troubles du sommeil, des infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées et des vomissements.

Globalement, les effets indésirables rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature ont été des hypoglycémies (et les événements associés tels que des crises convulsives hypoglycémiques) et des infections respiratoires majorées associées à une détresse respiratoire.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Concernant les infections des voies respiratoires inférieures telles que la bronchite ou la bronchiolite, une aggravation des symptômes (y compris de bronchospasme) a été observée chez des patients traités par HEMANGIOL en raison de l'effet bronchoconstricteur du propranolol. Ces effets ont dans de rares cas conduit à l'arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.4).

Les troubles du sommeil recouvrent l'insomnie, un sommeil de mauvaise qualité et l'hypersomnie. Les autres affections du système nerveux central ont principalement été observées en début de traitement.

Des diarrhées ont été fréquemment rapportées sans être systématiquement associées à une maladie gastro-intestinale infectieuse. La survenue de diarrhées semble dose-dépendante entre 1 et 3 mg/kg/jour. Aucun cas n'a été d'intensité sévère et n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements cardiovasculaires rapportés au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Lors des 4 heures de surveillance cardiovasculaire réalisée pendant les jours de titration, une diminution de la fréquence cardiaque (d'environ 7 bpm) et de la pression artérielle systolique (< 3 mm Hg) a été observée après l'administration du médicament. Un cas de bloc cardiaque auriculoventriculaire du second degré chez un patient avec des troubles de la conduction sous-jacents a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Des cas isolés de bradycardie symptomatique et d'hypotension artérielle ont été rapportés dans la littérature.

Les baisses de la glycémie observées au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Toutefois, plusieurs cas d'hypoglycémie associée à une crise convulsive hypoglycémique ont été rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature, notamment en cas de jeûne lors d'une maladie concomitante (voir rubrique 4.4).

Le traitement concomitant par corticoïdes systémiques peut majorer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Une hyperkaliémie a été rapportée dans la littérature chez quelques patients avec un hémangiome ulcéré étendu (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

La toxicité des bêtabloquants est une extension de leurs effets thérapeutiques :

Les symptômes cardiaques de sévérité légère à modérée sont une diminution de la fréquence cardiaque et une hypotension artérielle. Des blocs auriculoventriculaires, des retards de conduction intraventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive peuvent se produire en cas de toxicité plus sévère.

Un bronchospasme peut se développer, en particulier chez les patients asthmatiques.

Une hypoglycémie peut se développer et les manifestations d'hypoglycémie (tremblement, tachycardie) peuvent être masquées par d'autres effets cliniques de toxicité des bêtabloquants.

Le propranolol est fortement liposoluble et il peut traverser la barrière hémato-encéphalique et provoquer des crises convulsives.

Soutien et traitement :

Le patient doit être placé sous monitoring cardiaque et sous surveillance des signes vitaux, de l'état mental et de la glycémie. Des liquides en intraveineux en cas d'hypotension artérielle et de l'atropine en cas de bradycardie doivent être administrés. L'administration de glucagon puis de catécholamines doit être envisagée si le patient ne répond pas de manière appropriée aux liquides en intraveineux. L'isoprotérénol et l'aminophylline peuvent être utilisés en cas de bronchospasme.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant non sélectif, Code ATC : C07AA05

Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action potentiels du propranolol dans l'hémangiome infantile prolifératif décrits dans la littérature pourraient inclure divers mécanismes imbriqués les uns aux autres :

- un effet hémodynamique local (vasoconstriction, conséquence classique du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, et donc diminution de la perfusion de l'hémangiome) ;
- un effet anti-angiogénique (diminution de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, réduction de la néo-vascularisation et de la formation des tubules vasculaires, réduction de la sécrétion de la Matrix Métalloprotéinase 9) ;
- un effet inducteur d'apoptose sur les cellules endothéliales capillaires ; une réduction des voies de signalisation de VEGF et bFGF et donc de l'angiogenèse/prolifération.

Effets pharmacodynamiques

Le propranolol est un bêtabloquant caractérisé par trois propriétés pharmacologiques :

- absence d'activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective, effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Efficacité et sécurité clinique dans la population pédiatrique

L'efficacité du propranolol chez l'enfant (âgé de 5 semaines à 5 mois lors de l'instauration du traitement) avec un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique a été démontrée dans une étude pivotale adaptative de phase II/III, multicentrique, randomisée, contrôlée, en doses multiples, destinée à comparer quatre protocoles de traitement de propranolol (1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois) *versus* placebo (double aveugle).

Le traitement a été administré à 456 sujets (401 propranolol à la dose de 1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois ; 55 placebo), avec une phase de titration de 3 semaines. Les patients (71,3 % de sexe féminin ; 37 % âgés de 35 à 90 jours et 63 % âgés de 91 à 150 jours) présentaient un hémangiome cible au niveau de la tête pour 70 % d'entre eux et les hémangiomes étaient en majorité des hémangiomes localisés (89 %).

Le succès du traitement était défini comme la résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome cible, qui a été déterminée par des évaluations indépendantes centralisées en aveugle des photographies à la semaine 24, en l'absence d'arrêt prématuré du traitement.

Le protocole de traitement 3 mg/kg/jour pendant 6 mois (sélectionné à la fin de la partie de phase II de l'étude) a permis d'obtenir un taux de succès de 60,4 % *versus* 3,6 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). L'analyse en sous-groupes définis en fonction de l'âge (35- 90 jours / 91-150 jours), du sexe et de la localisation de l'hémangiome (tête / corps) n'a pas identifié de différences dans la réponse au propranolol. Une amélioration de l'hémangiome a été observée après 5 semaines de traitement par le propranolol chez 88 % des patients. 11,4 % des patients ont dû être retraités après l'arrêt du traitement. Pour des raisons éthiques liées à l'utilisation du placebo, la démonstration de l'efficacité n'a pas été établie chez les patients présentant un hémangiome à haut risque. Des preuves de l'efficacité du propranolol chez les patients avec un hémangiome à haut risque sont disponibles aussi bien dans la littérature que dans le cadre d'un programme spécifique d'autorisation temporaire d'utilisation d'Hemangirol.

Sur la base d'une étude rétrospective, une minorité de patients (12 %) a nécessité la reprise d'un traitement systémique. Lors de la reprise du traitement, une réponse satisfaisante a été observée chez une grande majorité de patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'adulte

Absorption et distribution :

Le propranolol est presque complètement absorbé après administration orale. Il subit toutefois un effet de premier passage hépatique important et, en moyenne, seulement 25 % environ du propranolol atteint la circulation systémique. La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 4 heures environ après administration par voie orale. L'administration d'aliments riches en protéines augmente la biodisponibilité du propranolol d'environ 50 %, sans modification du temps d'obtention de la concentration maximale.

Le propranolol est un substrat pour le transporteur d'efflux intestinal P-glycoprotéine (P-gp). Des études suggèrent toutefois que la P-gp n'est pas dose-limitante pour l'absorption intestinale du propranolol dans l'intervalle des doses thérapeutiques habituelles.

Environ 90 % du propranolol circulant sont liés aux protéines plasmatiques (albumine et glycoprotéine alpha-1 acide). Le volume de distribution du propranolol est d'environ 4 l/kg. Le propranolol traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire et il se retrouve dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination :

Le propranolol est métabolisé par trois voies principales : hydroxylation aromatique (principalement 4-hydroxylation), N-désalkylation suivie d'une oxydation des chaînes latérales et glucuroconjugaison directe. Les contributions en pourcentage de ces voies au métabolisme total sont respectivement de 42 %, 41 % et 17 %, mais avec une variabilité considérable entre individus. Les quatre métabolites finaux majeurs sont le propranolol glucuronidé, l'acide naphtyloxylactique, l'acide glucuronique et les sulfoconjugués du 4-hydroxypropranolol. Les études *in vitro* ont indiqué que le CYP2D6 (hydroxylation aromatique), le CYP1A2 (oxydation des chaînes) et, dans une moindre mesure, le CYP2C19 sont impliqués dans le métabolisme du propranolol.

Chez les sujets sains, aucune différence concernant la clairance orale ou la demi-vie d'élimination n'a été observée entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La demi-vie d'élimination plasmatique du propranolol est comprise entre 3 et 6 heures. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de doses répétées de 3 mg/kg/jour d'HEMANGIOL, administrées en 2 prises, a été étudiée chez 19 enfants âgés de 35 à 150 jours lors de l'instauration du traitement. L'évaluation pharmacocinétique a été réalisée à l'état d'équilibre, après 1 ou 3 mois de traitement.

Le propranolol a été rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant généralement atteinte 2 heures après l'administration, avec une valeur moyenne correspondante d'environ 79 ng/ml, quel que soit l'âge de l'enfant.

La clairance orale apparente moyenne a été de 2,71 l/h/kg chez les enfants âgés de 65 à 120 jours et de 3,27 l/h/kg chez les enfants âgés de 181 à 240 jours. Une fois corrigés en fonction du poids corporel, les principaux paramètres pharmacocinétiques du propranolol (tels que la clairance plasmatique) déterminés chez les enfants ont été similaires à ceux rapportés dans la littérature pour les adultes.

Le métabolite 4-hydroxy-propranolol a été quantifié, l'exposition plasmatique à ce métabolite représentant moins de 7 % de l'exposition à la molécule mère.

Au cours de cette étude pharmacocinétique conduite chez des enfants avec un hémangiome entraînant un risque fonctionnel, un hémangiome dans certaines localisations anatomiques à risque de cicatrices ou de

déformations irréversibles, un hémangiome facial étendu, un hémangiome plus petit mais dans des zones exposées à la vue, un hémangiome ulcéré sévère, un hémangiome pédonculé, l'efficacité a également été étudiée à titre de critère secondaire d'évaluation. Le traitement par le propranolol a entraîné une amélioration rapide (en 7 à 14 jours) chez tous les patients et une résolution de l'hémangiome cible a été observée chez 36,4 % des patients dans un délai de 3 mois.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, après administration aiguë, le propranolol est considéré comme modérément toxique, avec une DL50 orale d'environ 600 mg/kg. Les principaux effets rapportés après administration répétée de propranolol chez des rats adultes et des rats jeunes ont été une diminution transitoire du poids corporel et du gain pondéral associée à une diminution transitoire du poids des organes. Ces effets ont été complètement réversibles après l'arrêt du traitement.

Les études d'administration avec l'alimentation, dans lesquelles des souris et des rats ont été traités par le chlorhydrate de propranolol jusqu'à 18 mois à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, n'ont mis en évidence aucun effet tumorigène lié au médicament.

Même si certaines données sont équivoques, sur la base de l'ensemble des données *in vitro* et *in vivo* disponibles, on peut conclure que le propranolol est dépourvu de potentiel génotoxique.

Chez des rats femelles adultes, le propranolol administré dans l'utérus ou par voie intravaginale est un puissant agent anti-implantatoire à une dose ≥ 4 mg par animal, les effets observés étant réversibles. Chez les rats mâles adultes, l'administration répétée de propranolol à forte dose ($\geq 7,5$ mg/kg) a induit des lésions histopathologiques des testicules, des épидидymes et des vésicules séminales, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, de la concentration des spermatozoïdes, des taux plasmatiques de testostérone et une augmentation significative des anomalies de la tête et de la queue des spermatozoïdes. Les effets ont généralement été entièrement réversibles après l'arrêt du traitement. Des résultats similaires ont été obtenus après l'administration intra-testiculaire de propranolol ainsi que dans des modèles *in vitro*. Toutefois, dans l'étude chez des animaux jeunes traités pendant toute la période de développement correspondant à la petite enfance, l'enfance et l'adolescence, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 4.6).

Les effets potentiels du propranolol sur le développement des rats jeunes ont été évalués après administration orale quotidienne de doses de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg/jour à partir du jour post-natal 4 (JPN4) jusqu'à JPN21.

Une mortalité dont la relation avec le traitement, bien que peu probable, n'est pas connue a été observée à la dose de 40 mg/kg/jour, conduisant à une NOAEL de 20 mg/kg/jour pour la toxicité juvénile.

En termes de développement de la reproduction, de croissance et de développement neurologique, il n'y a eu aucun effet lié au propranolol ou observation toxicologique significative à la dose de 40 mg/kg/j, correspondant à des marges de sécurité de 1,2 chez les femelles et de 2,9 chez les mâles, sur la base des expositions moyennes au propranolol à JPN21.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose

Saccharine sodique

Arôme fraise (contient du propylène glycol) Arôme vanille (contient du propylène glycol) Acide citrique monohydraté

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après première ouverture : 2 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue ensemble dans la boîte entre chaque utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de 120 ml, fermé par un bouchon en polyéthylène haute densité et capsule à vis sécurité-enfant, accompagné d'une seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol base.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F- 92100 Boulogne

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/919/001

Glossaire

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Ang1/2	Angiopoietine 1 et 2
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
Arg-Gly-Asp	Tripeptide Arginine-Glycine-Aspartic acide
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCR6	Receptor chemokine (motif C-C)
CD133+/31+/15	Cluster of differenciation
FcaRII	Récepteur 2 facteur de croissance
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Growth Factor Fibroblast
GLUT-1	Glucose transporteur 1
HI	Hémangiome infantile
HIF1a/2a	Facteur induit par l'hypoxie
HLADR	Human Leukocyte Antigen
ICAM1	Intercellular Adhésion molécule 1
IDO	Indoléamine 2,3 dioxygénase
Integrine $\alpha v\beta 3$	Integrin alpha V et Integrin beta 3
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
LeY	Antigène Lewis Y
LYVE-1	Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1
Mib1	Mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1
MMP	Metalloprotéases matricielles
PDGF	Growth Factor Platelet Derived
PPAR γ II	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TGF β	Transforming Growth Factor
Tie-2	Tyrosine Kinase with Immunoglobulin and EGF homology domains
VEGF	Growth Factor Endothelium Vascular

Bibliographie

1. Enjolras O., Soupre V., Vazquez M.P., Picard A., Bétabloquants et hémangiome infantile nécessitant un traitement systémique: une révolution thérapeutique?, *J. pédiatrie*, 2011, 246-253.
2. Leboulanger N., Cox A., Garabedian E-N., Denoyelle F., Hémangiomes infantiles et β -bloquants en ORL., *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathologie Cervico-Faciale*, 2011, 128(5), 279–83.
3. Léauté-Labrèze C., Hémangiome infantile, *Presse Médicale*, 2010, 39(4), 499-510.
4. Meni C., Voisard J-J., Taieb C., Hémangiomes infantiles et facteurs de risques: une revue de la littérature, *Ann Dermatologie Vénérologie*, 2012, 139(12), B255.
5. Casanova D., Norat F., Bardot J., Magalon G., Les hémangiomes cutanés: aspects cliniques, *Ann Chirurgie Plastique Esthétique*, 2006, 51(4-5), 287–92.
6. Philandrianos C., Degardin N., Casanova D., Petit P., Bartoli J-M., Bardot J., et al., Diagnostic et prise en charge des anomalies vasculaires, *Ann Chirurgie Plastique Esthétique*, 2011, 56(3), 241–53.
7. Laurian C., Enjolras O., Bisdorff A., Franceschi C., Marteau V., Hémangiomes et malformations vasculaires, Elsevier Masson Consulte, 2014, 9(2), 13.
8. Pepper MS., Angiogenèse et morphogenèse de l'arbre vasculaire: de la biologie cellulaire à la clinique, *médecine/sciences*, 2000, 16, 9.
9. Metry DW., Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin S., Garzon M., et al., A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications, *Am J Med Genet A*, 2006, 1,140(9), 975–86.
10. Drolet BA., Dohil M., Golomb MR., Wells R., Murowski L., Tamburro J., et al., Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association, *Pediatrics*, 2006, 117(3), 959–64.
11. Yap EY., Bartley GB., Hohberger GG., Periocular capillary hemangioma: a review for pediatricians and family physicians, *Mayo Clin Proc*, 1998, 73(8), 753–9.
12. Dubois J., Milot J., Jaeger BI., McCuaig C., Rousseau E., Powell J., Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems?, *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55(4), 614–9.

13. Dreyfus I., Maza A., Mazereeuw-Hautier J., Quoi de neuf dans les hémangiomes infantiles□?, Arch Pédiatrie, 2013, 20(7), 809–16.
14. Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin SL., Garzon MC., Horii KA., et al., Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment, Pediatrics, 2006, 118(3), 882–7.
15. Léauté-Labrèze C., Dermatologie pédiatrique, Elsevier Masson Consulte, 2006,15.
16. Breviere GM., Hémangiome et Malformations vasculaires superficielles, Editions Scientifiques et Médicales, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Lille, Elsevier, 2002, 9.
17. Millischer-Bellaïche AE., Enjolras O., André C., Bursztyn J., Kalifa G., Adamsbaum C., Les hémangiomes palpébraux du nourrisson: apport de l'IRM, Journal radiologie, Editions Françaises de Radiologie, Paris, 2004, 10.
18. Lambot K., Lougué-Sorgho LC., Gorincour G., Magalon G., Chapuy S., Bourlière-Najean B., et al., Sémiologie IRM et écho-Doppler des hémangiomes immatures du nourrisson à propos de 12 cas, Journal radiologie, Editions Françaises de Radiologie, Paris, 2005, 7.
19. Orlow SJ., Isakoff MS., Blei F., Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution, J Pédiatrique, 1997, 131(4), 643–6.
20. Dompmartin A., Boon L-M., Labbé D., Hémangiomes infantiles□: diagnostic différentiel et anomalies associées, Ann Chir Plast Esthétique, 2006, 51(4-5), 300–9.
21. Boon L-M., Bataille A-C., Bernier V., Vermeylen C., Verellen G., Traitement médical des hémangiomes immatures. Ann Chir Plast Esthétique, 2006, 51(4-5), 310–20.
22. Enjolras O., Brevière G., Roger G, Tovi M., Pellegrino B., Varotti E., et al., Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson, Arch Pédiatrie, 2004, 11(2), 99–107.
23. Adouani A., Bouguila J., Abdelali MA., Ben Aicha M., Landolsi A., Hellali M., et al. Place du traitement chirurgical précoce dans les hémangiomes péri-orificiels de la face, Ann Chir Plast Esthét, 2008, 53(5), 435–40.
24. Dégardin-Capon N., Martinot-Duquennoy V., Patenotre P., Brevière G-M., Piette

- F., Pellerin P., Le traitement chirurgical précoce des hémangiomes cutanés, *Ann Chir Plast Esthétique*, 2006, 51(4-5), 321–9.
25. Drolet BA., Frommelt PC., Chamlin SL., Haggstrom A., Bauman NM., Chiu YE., et al., Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference, *PEDIATRICS*, 2013, 1; 131(1), 128–40.
 26. Léauté-Labrèze C., de la Roque ED., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J-B., Taïeb A., Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy, *N Engl J Med*, 2008, 12; 358(24), 2649–51.
 27. Léauté-Labrèze C., Propranolol et Hémangiome Infantile, 2008; Bordeaux, http://www.acadpharm.org/dos_public/C_LABREZE_AnP_pres_6.11.2013.pdf
 28. Piram M., Superstein R., Ospina L., Powell J., Traitement topique des hémangiomes infantiles périoculaires par le timolol gel : revue de 11 cas, *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2011, 138(12), A62–A63.
 29. Mouhari-Toure A., Azoumah K-D., Tchamdja K., Saka B., Kombaté K., Tchangai-Walla K., et al., Régression rapide d'un hémangiome infantile sous propranolol topique à 2 %, *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2013, 140(6-7), 462–4.
 30. Léauté-Labrèze C., Mazereeuw-Hautier J., Guibaud L., Barbarot S., Maruani A., Boccara O., et al., Le propranolol dans les hémangiomes infantiles : résultats de l'étude adaptative de phase 2/3 internationale, randomisée, contrôlée multi-doses versus placebo, *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2013, 140(12), S380.
 31. Bouras M., Khadir K., Fatwaki FZ., Hali F., Salimi S., Chbani K., et al., Évaluation à long terme de l'efficacité du propranolol par voie orale dans le traitement des hémangiomes infantiles : étude prospective de 68 cas, *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2013, 140:S46.
 32. Barreau M., Maragnes P., Domp martin-Blanchère A., Traitement des hémangiomes infantiles par β -bloquant, évaluation après l'arrêt du médicament, *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2012, 139(12), B132–B133.
 33. Dreyfus I., Frisch C., Maza A., Pauwels C., Mazereeuw-Hautier J., Récidives tardives d'hémangiomes infantiles à distance de l'arrêt d'un traitement par propranolol, *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2013, 140(12):S430.
 34. CHU Bordeaux, Développement d'un nouveau traitement de l'hémangiome infantile : un exemple de partenariat public-privé réussi, *J Pédiatrie Puériculture*, 2012, 25(2), 116–9.

35. ANSM, Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, 2012.
36. Taïeb C., Hémangiome infantile□: un fardeau pour les familles, *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2014, 141(6-7), S97–S98.
37. Dekeuleneer V., Boccara O., Freitag S., Toulon A., Hamel-Teillac D., Bodemer C., Efficacité spectaculaire d'une corticothérapie systémique dans le traitement d'un hémangiome infantile orbitaire résistant aux bétabloquants□: à propos d'un cas., *Ann Dermatol Vénéréologie*, 2011, 138(12), A153–A154.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : PESCHECHODOW

Prénom : Eléna

Titre de la thèse : Prise en charge de l'hémangiome infantile

Mots-clés : pédiatrie ; hémangiome ; bêtabloquants ; angiogénèse

Résumé : L'hémangiome infantile aussi appelé « fraise » est la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente chez les nourrissons. Elle fait l'objet depuis plusieurs années d'études cliniques et biologiques afin de mettre en évidence les différents facteurs et cellules impliqués dans son évolution. Elle est due principalement à une multiplication anormale des cellules endothéliales qui constituent les vaisseaux sanguins. L'HI peut apparaître dès la naissance, puis il suit un cycle évolutif caractéristique en trois temps pour disparaître généralement spontanément vers l'âge de trois ans. Dans la plupart des cas, aucun traitement ne sera envisagé sauf si il existe un risque vital, fonctionnel ou esthétique pour l'enfant. Le traitement sera d'autant plus efficace qu'il est démarré tôt et pris en charge par une équipe médicale pluridisciplinaire. Jusqu'alors, il existait des traitements mais ils étaient susceptibles d'entraîner beaucoup d'effets indésirables. Par conséquent, la découverte récente et fortuite du propranolol et son efficacité démontrée dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs, constitue une véritable révolution thérapeutique dans la prise en charge de cette pathologie infantile.

Membres du jury :

Président :

Madame DUPONT-PRADO Annabelle, Professeur des universités, Université Lille II

Assesseur :

Monsieur SERGHERAERT Eric, Maître de conférences, Université Lille II

Membres extérieurs :

Madame ABBADIE Sylvie, Directrice affaires économiques France, Pierre Fabre

Madame DELPLACE Martine, Pharmacien titulaire, pharmacie Creteur à Douai