



Mise au point sur le traitement de l'hémangiome du nourrisson par beta-bloquant

Nicolas Delmotte, Christophe Curti, Marc Montana, Maxime Crozet, Patrice Vanelle, Sophie Gensollen

► To cite this version:

Nicolas Delmotte, Christophe Curti, Marc Montana, Maxime Crozet, Patrice Vanelle, et al.. Mise au point sur le traitement de l'hémangiome du nourrisson par beta-bloquant. *Thérapie*, 2012, 67, pp.257 - 265. 10.2515/therapie/2012033 . hal-01424731

HAL Id: hal-01424731

<https://hal.science/hal-01424731>

Submitted on 2 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Mise au point sur le traitement de l'hémangiome du nourrisson par bêta-bloquant

Nicolas Delmotte¹, Christophe Curti^{2,4}, Marc Montana^{3,4}, Maxime Crozet⁴, Patrice Vanelle^{2,4} et Sophie Gensollen¹

1 Pharmacie à Usage Intérieur, AP-HM, Hôpital de la Conception, Marseille, France

2 Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques, AP-HM, Hôpital de la Conception, Marseille, France

3 Pharmacie à Usage Intérieur, AP-HM, Hôpital Nord, Marseille, France

4 Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, UMR CNRS 6264, Faculté de Pharmacie de la Timone, Marseille, France

Texte reçu le 13 décembre 2011 ; accepté le 1^{er} mars 2012

Mots clés :

hémangiome ;
bêta-bloquants ;
propranolol ;
nourrisson

Résumé – Les hémangiomes sont les tumeurs bénignes les plus fréquemment rencontrées chez le nourrisson et dans la petite enfance. Alors que la plupart d'entre eux régressent spontanément, certains nécessitent un traitement dû à une prolifération importante qui peut se compliquer d'une ulcération, une déformation esthétique ou plus grave une atteinte vitale. Parmi les traitements utilisés, la corticothérapie est le traitement de référence mais son utilisation à fortes doses expose à des risques potentiels. En 2008, la découverte par « hasard » de l'efficacité du propranolol dans la prise en charge de l'hémangiome révolutionne le traitement de première intention. Son mécanisme d'action n'est pas encore bien compris et la mise en place d'un tel traitement doit se faire par un pédiatre hospitalier en l'absence de toutes contre-indications. Cet article se propose de faire le point sur l'efficacité et la tolérance des bêta-bloquants utilisés comme traitement de l'hémangiome du nourrisson.

Keywords:

hemangioma;
beta blockers;
propranolol;
neonate

Abstract – **News on Infantile Hemangioma Therapy by Beta-blocker.** Hemangiomas are benign tumors most commonly encountered in infancy and early childhood. While most of them regress spontaneously, some require treatment due to a significant proliferation, which may be complicated by ulceration, deformation aesthetic deformation or worse impairment vital. Among the treatments used corticosteroids is the standard treatment but its use in high doses expose to potential risks. In 2008, the discovery by "chance" of the effectiveness of propranolol in the management of hemangioma revolutionizes the first line treatment. Its mechanism of action is not yet well understood and establishment of such treatment should be done by a hospital paediatrician in the absence of any contraindications. This article proposes focus on effectiveness and tolerance of β -blockers used as treatment of infantile hemangiomas.

Abbreviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Les hémangiomes infantiles sont les plus communes des tumeurs vasculaires touchant 4 à 10 % des nouveau-nés nés à terme d'origine caucasienne de moins d'un an. Une étude a été effectuée sur 1 052 enfants aux États-Unis en 2002 montrant une prédominance chez les filles (*sex ratio* : 2,5 à 4 filles pour 1 garçon), les blancs caucasiens, les prématurés et les enfants issus de multiples gestations.^[1] Du fait d'une involution spontanée, la plupart des hémangiomes du nourrisson ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique. En l'état actuel des connaissances, un traitement est indispensable chez quelque 20 % des enfants porteurs

d'hémangiomes. La découverte récente de l'efficacité du propranolol dans la prise en charge de l'hémangiome est en train de révolutionner le traitement de première intention. Nous nous proposons de faire le point sur les découvertes récentes et sur les perspectives de cette thérapie.

2. Hémangiome du nourrisson

2.1. Thérapeutique actuelle

Les indications d'un traitement sont une croissance infiltrante, une augmentation rapide de volume, un handicap fonctionnel (hémangiomes palpébraux, labiaux), un risque vital (détresse

respiratoire des hémangiomes des voies aériennes supérieures, insuffisance cardiaque des hémangiomes particulièrement extensifs) et des complications telles qu'hémorragies, infections et ulcérations.^[2] Une intervention rapide est nécessaire surtout dans les hémangiomes du visage, des mains, des seins et de la sphère anogénitale.

Le traitement de référence est la corticothérapie par voie systémique (prednisolone à 2–5 mg/kg/j pendant au moins 2 mois puis diminuée très progressivement de façon à couvrir la période évolutive des premiers mois) ou plus rarement intra lésionnelle dans les formes évolutives localisées. Mais les effets secondaires à long terme sont nombreux : faciès cushingoïde, insomnie, irritabilité, immunosuppression, retard de croissance et pouvant aller jusqu'à l'hypertension artérielle et myocardiopathie obstructive.^[3] Les injections intra lésionnelles entraînent fréquemment des nécroses et des cicatrices.

Les interférons α -2a et 2b sont des cytokines qui démontrent un effet immunorégulateur et anti-prolifératif indiqué dans les formes graves (hémangiomes très volumineux, très étendus, compliqués) en cas d'échec de la corticothérapie générale.^[2] Ils sont utilisés pour des traitements longs (6 à 12 mois), à des posologies variant de 1 à 3 millions d'unités/m²/jour par voie sous-cutanée. Leur efficacité (évaluée dans les études à 40–50 % de réponse complète) est contrebalancée par des effets secondaires fréquents (fièvre, douleurs musculaires, toxicité hématologique et hépatique, hypothyroïdie, syndrome dépressif) et dont la gravité potentielle (neurotoxicité avec diplégie spastique potentiellement définitive)^[4] limite leur usage aux cas les plus graves et lorsque les autres thérapeutiques n'ont pas montré d'efficacité.

3. Les bêta-bloquants

En 2008, 2 nourrissons atteints d'hémangiome complexe et traités par corticoïde recevaient du propranolol en vue de corriger une myocardiopathie hypertrophique cortico-induite. La guérison spectaculaire des hémangiomes poussa les auteurs à administrer du propranolol à 9 autres nourrissons atteints d'hémangiome, et donna ainsi lieu à la première observation de l'efficacité des bêta-bloquants dans cette indication.^[5]

3.1. Mécanisme d'action

Le propranolol est un bêta-bloquant non cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque utilisé depuis de nombreuses années chez le nourrisson dans des indications cardio-vasculaires, comme les myocardiopathies hypertrophiques, l'hypertension artérielle ou certaines formes de tachycardie.

Il existe plusieurs caractéristiques pharmacodynamiques qui pourraient expliquer le mécanisme d'action du propranolol.^[6]

La vasoconstriction : les bêta-bloquants sans effet α -antagonistes comme le propranolol inhibent la vasodilatation médiée par l'adrénaline *via* les β -récepteurs et ainsi ont un effet vasoconstricteur (diminution de la production de monoxyde d'azote [NO]).^[7] Ce phénomène pourrait être relié à la « réduction de l'arrivée de sang » dans l'hémangiome qui est associée à un changement de couleur et un ramollissement.^[5]

L'inhibition de l'angiogenèse : les récepteurs bêta-adrénergiques à la surface des cellules endothéliales sont des récepteurs couplés à l'adényl cyclase par une protéine G. La stimulation de ces récepteurs a des effets sur l'expression des gènes du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et du *basic fibroblast growth factor* (bFGF) *via* la voie régulée par *hypoxia inducible factor* (HIF)-1 alpha.^[8] L'hémangiome infantile pourrait être la conséquence d'une néoangiogenèse pathologique en réaction à une ischémie d'un territoire cutané siègeant de manière préférentielle au pôle céphalique et sur les proéminences,^[9] possibles points de pression lors de la période anté- et périnatale. Ce stress entraîne une libération de catécholamines et une activation de HIF-1 alpha, celle-ci déclenche une sécrétion de VEGF et de bFGF. Ces 2 facteurs proangiogéniques stimulent la prolifération d'un clone de cellules endothéliales au stade immature de précurseur aboutissant à la formation d'un hémangiome capillaire immature. Le bêta-bloquant agirait en bloquant la sécrétion de VEGF et de bFGF et donc la néoangiogenèse.^[6]

L'induction de l'apoptose : durant la phase de prolifération de l'hémangiome l'apoptose est ralentie. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques induirait l'apoptose des cellules endothéliales.^[5] Ce phénomène semble être corrélé aux récepteurs β -2 car les molécules β -1 sélectives comme le métoprolol induisent plus faiblement l'apoptose.^[10]

3.2. Efficacité du propranolol

De nombreuses études ont évalué l'efficacité du propranolol dans le traitement de l'hémangiome infantile. Le tableau I recense plusieurs de ces études, avec les principaux résultats.^[11–25]

Malheureusement, bien souvent, la faible taille de la cohorte étudiée rend difficile toute extrapolation. Récemment, une méta-analyse a comparé l'efficacité du propranolol vis-à-vis des traitements actuels (corticostéroïdes, laser, vincristine) du propranolol sur l'hémangiome des voies aériennes supérieures chez l'enfant.^[26] Cette méta-analyse a recensé une posologie moyenne de propranolol de 2 mg/kg/j (0,5–3 mg/kg/j) pour une durée moyenne de traitement de 6 mois (1,5–10 mois). Treize études ($n = 36$) ont été incluses, et toutes ont conclu à l'efficacité du propranolol ($p < 0,00001$). Le propranolol s'est avéré supérieur

Tableau I. Principales études d'efficacité du propranolol dans le traitement de l'hémangiome infantile.

Ref	Type d'hémangiome	n/âge moyen	Traitement antérieur	Posologie	Résultats
[11]	Complicqués	32/4,2 mois	Corticothérapie systémique	2-3 mg/kg/j en 2 ou 3 prises	- Efficacité précoce (couleur/taille) et au long terme chez tous les patients - 1 arrêt de traitement (râles sibilants) - 2 rechutes post-traitement, et retraitées par propranolol
[12]	Prolifératif de l'avant bras + ulcération	1/8 mois	pansements hydrocolloïdes/ laser	2 mg/kg/j	- Affaiblissement de l'hémangiome et cicatrisation de l'ulcération en 2 mois 1/2 puis diminution progressive de posologie
[13]	Laryngotrachéal (obstruction 68 %)	14/5,2 mois	Corticothérapie ($n = 11$). Vincristine/laser ($n = 1$)	2-3 mg/kg/j	- À 4 semaines, obstruction moyenne 12 % ($p < 0,001$) - 1 asthme sévère : propranolol substitué avec succès par l'acébutolol - 4 arrêts précoces (1-10 mois) : 2 rechutes, dont une apparition de résistance aux β-bloquants
[14]	Laryngotrachéal et PHACES	2/7,8 mois	Corticothérapie/vincristine ($n = 1$)	2-3 mg/kg/j	- Endoscopies à 3-4 semaines montrant réductions massives des hémangiomes subglottiques
[15]	Subglottique et cutané	1/1 mois			- Régression cutanée rapide et en 2 mois endoscopie correcte
[16]	Périoculaire	17/3 semaines-12 mois	Corticothérapie ($n = 3$)	2 mg/kg/j en 3 prises, atteint par palliers	- 16 résultats bons/excellents. 1 résultat moyen - 3 arrêts précoces : 3 rechutes, sans apparition de résistance aux β-bloquants - Aucun effet indésirable important. Effets indésirables mineurs pour 6/17 patients
[17]	Périoculaire	3/3-8 mois	Non	2 mg/kg/j en 3 prises, atteint par palliers	- Couleur/taille : régression rapide - Réduction de l'astigmatisme (moyenne de 2,83 dioptries à 1,33 dioptries en 1 mois)
[18]	Voies aériennes supérieures	6/1,5-22 mois	Corticothérapie/laser ($n = 1$)/trachéotomie ($n = 1$)	2 mg/kg/j en 3 fois	- Réduction de l'obstruction des voies aériennes supérieures pour tous les patients, avec amélioration symptomatique après 1-2 semaines. - Aucun effet indésirable important recensé (hypoglycémie, hypotension)
[19]	Voies aériennes supérieures	2/3-5 mois	Laser ($n = 1$)	2 mg/kg/j en 2 fois	- Laryngoscopies montrent la disparition de l'obstruction après 3-6 mois de traitement
[20]	Nécessitant traitement (sauf PHACES)	71/1-45 mois	Corticothérapie ($n = 4$), chirurgie ($n = 4$)	2 mg/kg/j en 2 fois	- Décroissance significative du score de sévérité de l'hémangiome (échelle de 0 à 10) : to : 10, à 4 semaines : 6,8 ($p < 0,001$) à 8 semaines : 5,6 ($p < 0,001$) à 32 semaines : 3,2 ($p < 0,01$) - Pas de différence significative d'efficacité en fonction de l'âge du patient (avant ou après 6 mois) - Peu d'effets indésirables rapportés : sommeil agité pour 10/71 patients, entraînant un arrêt

Tableau I. Suite.

Réf	Type d'hémangiome	n /âge moyen	Traitement antérieur	Posologie	Résultats
[21]	Parotidien ulcéré + atteinte hépatique	1/2 mois	Corticothérapie	2 mg/kg/j en 2 fois	– Réduction complète en 16 mois de traitement – Efficacité plus tardive sur hémangio-endothéliome associé
[22]	Prolifératif avec atteinte fonctionnelle ou cosmétique	31/3,9 mois	Non	3 mg/kg/j en 3 fois	– 100 % d'arrêt de prolifération – 87 % de régression significative – 24 % de rechutes post-traitement, traitées par propranolol, sans apparition de résistance aux β -bloquants
[23]	Périoculaire, facial et subglottique	30/5,8 mois	Corticothérapie ($n = 2$)	2 mg/kg/j en 3 fois atteint par palliers	– Arrêt de croissance pour tous les hémangiomes. – Hémangiome subglottique : résolution du stridor en 24-48 h permettant d'éviter la trachéotomie. – Pas d'effets indésirables majeurs rapportés. 3 patients avec pression systolique asymptomatique < 70 mm de Hg
[24]	Prolifératif	15/11 semaines		1,5 ou 2 mg/kg/j atteint par palliers	– Involution des hémangiomes pour 100 % des patients 1 rechute post-traitement (arrêt précoce), traitée par propranolol, sans apparition de résistance aux β -bloquants.
[25]	Hépatique	1/7 mois	Méthylprednisolone forte dose/vincristine	2,5 mg/kg/j	– J80 : résolution des hémangiomes cutanés et de l'hépatomégalie – Pas d'effets indésirables

PHACES : malformation de la fosse postérieure, hémangiome étendu de la face, anomalies artérielles, anomalies cardio-vasculaires, anomalies oculaires et anomalies sternales.

à tous les autres traitements : corticoïdes ($p = 0,0002$, 7 études, $n = 15$), laser CO₂ ($p = 0,0005$, 5 études, $n = 13$) et vincristine ($p = 0,01$, 3 études, $n = 6$). Ces bons résultats, malgré le faible nombre de patients, montrent l'intérêt de prescrire le propranolol dans le traitement d'hémangiomes infantiles à haut risque de complications comme celui des voies aériennes supérieures.

3.3. Effets secondaires

La posologie de propranolol utilisée dans les études (2–3 mg/kg/j) est relativement faible. Une publication récente rapporte un cas de surdosage accidentel (8 mg/kg/j) asymptomatique chez un nouveau-né de 8 semaines.^[27]

3.3.1. Hypoglycémie

Les bêta-bloquants s'opposent à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie et masquent les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie en particulier tachycardie, palpitations et sueurs. Cet effet indésirable est réputé être plus fréquent durant la période néonatale. Les enfants plus âgés sont considérés comme étant à risque faible.^[28,29]

De nombreux cas sont recensés dans la littérature.^[30,31] Vingt et un cas d'hypoglycémies symptomatiques sous propranolol ont ainsi été décrits et analysés récemment.^[28] Bien que cette cohorte n'ait pas pris de propranolol dans l'indication du traitement d'hémangiomes, cette étude permet de mieux appréhender les risques et facteurs de survenue d'une hypoglycémie sous propranolol. Les auteurs ont relevé que 11 patients (52 %) avaient une durée de traitement par propranolol supérieure à 5 mois, à des doses allant de 2 à 14 mg/kg/j, et ont suggéré que l'hypoglycémie induite par le propranolol n'était pas dose-dépendante. D'autres auteurs notent que dans la majorité de ces cas d'hypoglycémie, les patients étaient soit malades/fiévreux, soit avaient un état nutritionnel dégradé. Ces auteurs recommandent donc un suivi de glycémie à l'initiation du traitement, et en cas de valeurs normales, ils n'estiment pas nécessaire de suivre la glycémie tant que l'état de santé de l'enfant reste normal. Ces auteurs insistent néanmoins sur la nécessité de bien analyser tout le traitement de ces enfants afin de chercher d'autres traitements hypoglycémisants.^[29] De plus, un arrêt du traitement devrait être envisagé lors des situations de jeûnes ou de prise alimentaire faible.

3.3.2. Hypotension artérielle et bradycardie

Par son action pharmacologique sur les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques, le propranolol entraîne un ralentissement du rythme cardiaque et une vasodilatation.

Plusieurs cas d'hypotension et de bradycardie sous propranolol administré aux posologies de traitement des hémangiomes ont été recensés.^[30,32]

Cependant, dans la plupart des cas, ces troubles restent asymptomatiques. Ainsi, une étude sur 28 patients atteints d'hémangiomes d'âge moyen 8,8 mois, tous traités par propranolol a recensé 16 hypotensions, dont une seule symptomatique.^[32]

L'étude HEMANGIOL sur 450 enfants permettra de confirmer ou non ce risque.^[33] En attendant, il n'y a pas de raison d'alarmer outre mesure les utilisateurs sur ce point, le propranolol n'ayant le plus souvent que peu d'effets symptomatiques chez le sujet normotendu.

3.3.3. Asthme

Le propranolol se fixe également sur les récepteurs β_2 au niveau pulmonaire, engendre une bronchoconstriction et peut révéler un asthme. Une équipe a ainsi rapporté l'apparition d'un asthme allergique suite à la prise de propranolol après 3 mois de traitement qui a conduit à l'arrêt du traitement (absence d'infection concomitante et aucune histoire d'asthme ou d'allergie) et résolution des symptômes.^[11]

3.3.4. Cauchemar, nuits agitées

On le retrouve souvent dans les études proposées.^[20,22] En effet, le propranolol est un bêta-bloquant liposoluble à forte affinité cérébrale.

3.3.5. Autres

Récemment, un report de cas d'hyperkaliémie sévère compliquant un traitement d'hémangiome par bêta-bloquant a été recensé chez une fille de 7 semaines.^[34] La kaliémie a pu être normalisée au moyen de diurétiques de l'anse et de salbutamol nébulisé, et les auteurs conseillent une surveillance des électrolytes, au moins lors de l'initiation du traitement.

3.4. Modalités d'administration

Le propranolol est utilisé sous forme de solution buvable dosée à 3,75 mg/mL de chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie. Sa formulation est adaptée à un usage pédiatrique. Elle ne bénéficie pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM, ex-Afssaps [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]) notamment en matière de pharmacovigilance. Son utilisation nécessite une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.^[35]

Deux essais cliniques sont actuellement en cours en France :

- essai V00400 SB 201 « étude randomisée, contrôlée, en doses multiples, multicentrique, adaptative de phase II/III, chez les nourrissons présentant des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant une thérapie systémique, afin de comparer 4 bras de propranolol (1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois) au placebo (double aveugle) ». Il s'agit d'un essai qui a débuté en janvier 2010 et qui se terminera en mai 2013. Elles concernent des enfants âgés de 35 jours à 150 jours. Les critères d'inclusion sont un hémangiome proliférant nécessitant une thérapie systémique. Les critères d'exclusion sont beaucoup plus nombreux : aucun problème médical au niveau cardio-vasculaire, pulmonaire, un syndrome « malformations de la fosse postérieure, hémangiome étendu de la face, anomalies artérielles, anomalies cardio-vasculaires, anomalies oculaires et anomalies sternales » (PHACES), un traitement antérieur contre l'hémangiome, hémangiome menaçant la vie ou une fonction vitale, une ulcération grave ;^[33]
- essai V00400 SB 102 « étude multicentrique, réalisée en ouvert, en doses multiples, des paramètres pharmacocinétiques du propranolol chez les nourrissons présentant des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant une thérapie systémique ». ^[36]

Un essai promu par le Centre hospitalier universitaire de Bordeaux a dû être interrompu prématurément face aux difficultés pour recruter des patients.^[37] Cependant, récemment, une étude de phase II a été lancée aux États-Unis^[38] et vise à comparer l'efficacité de deux traitements de l'hémangiome infantile : corticoïdes + placebo *versus* corticoïdes + propranolol.

3.5. Précautions d'emploi

Avant toute mise sous traitement par propranolol, il est impératif d'avoir une consultation médicale en centre spécialisé. En effet, la pharmacocinétique du propranolol est bien connue chez l'adulte avec une demi-vie de 3,5 h à 6 h, un fort premier passage hépatique avec un pic d'absorption en 1 à 3 h mais aucune étude ne montre la dose optimale adaptée à l'enfant. Il faut connaître l'historique du patient avec son âge, s'il s'agit d'un prématuré, le type d'hémangiome et le niveau de compréhension des parents.^[38]

Le bilan avant la mise sous traitement comprend un examen clinique complet (comprenant surtout la tension artérielle, la fréquence cardiaque, une auscultation pulmonaire à la recherche de sifflements pouvant cacher un asthme) et des examens complémentaires avec un bilan hépatique et rénal, un électrocardiogramme (ECG) et une échographie cardiaque bidimensionnelle (dépistage d'un trouble de la fonction cardiaque préexistant ou induit). Une surveillance en milieu hospitalier doit être effectuée

pendant 4 h après la mise sous traitement et après toute augmentation de dose avec un examen clinique complet toutes les heures, une glycémie capillaire toutes les 2 h (les enfants en dessous de 3 mois sont encore plus à risque de faire une hypoglycémie sous propranolol), un ECG toutes les 2 h.^[35]

Le syndrome PHACES pourrait être susceptible d'entraîner un accident vasculaire cérébral ischémique sous propranolol du fait d'une anomalie vasculaire et d'une diminution d'approvisionnement artérielle suffisante. Cependant, une étude n'a pas montré de différence de vascularisation cérébrale avant et après propranolol.^[39] La balance bénéfice-risque de l'utilisation du propranolol en cas de syndrome PHACES est donc mal connue, et plusieurs cliniciens déplorent l'absence de guidelines à ce sujet.^[40] Devant tout nouveau-né porteur d'un hémangiome facial étendu et segmentaire, il est nécessaire d'effectuer diverses explorations : imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, une échographie cardiaque et des gros vaisseaux et un examen ophtalmologique.^[38] Dans la majorité des études rapportées toutes ces précautions avant la mise en route du traitement étaient effectuées à part la glycémie qui n'était, dans beaucoup de cas, pas effectuée.

Plusieurs auteurs recommandent en outre une augmentation de posologie progressive à l'instauration du traitement, afin de diminuer les risques d'effets indésirables. Les schémas posologiques sont variables.^[16,17] Une étude propose ainsi d'administrer le propranolol à la posologie de 0,5 mg/kg/j en 3 fois, durant 2–3 jours, puis 1 mg/kg/j en 3 fois, 2–3 jours, puis 1,5 mg/kg/j en 3 fois, 2–3 jours et enfin 2 mg/kg/j en 3 fois.^[16]

3.6. Arrêt progressif/durée de traitement

Le propranolol, à travers les études rapportées, est actif dans tous les types d'hémangiomes traités (tête, foie, superficiel, des voies aériennes supérieures) avec une rapidité d'efficacité évitant ainsi l'opération.^[41] Une étude a montré une résistance à ce traitement qui semble corrélée à un arrêt trop précoce et à une réintroduction de la molécule.^[13] Une étude a montré que le propranolol ne doit pas être arrêté avant l'âge d'un an car un arrêt provoque souvent une recroissance de l'hémangiome et donc une réintroduction du propranolol est nécessaire.^[24] De plus certains auteurs ont recommandé un arrêt de traitement progressif, par exemple par diminution progressive de posologie sur deux semaines.^[16] En effet, les bêta-bloquants provoquent une augmentation du nombre de récepteurs bêta et augmentent la sensibilité des catécholamines à ces récepteurs.^[42] Cependant, chez des sujets sains, en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, cet arrêt progressif ne paraît pas justifié.

3.7. Autres voies d'administration

La voie topique apparaît comme une alternative intéressante à la voie orale dans plusieurs études.^[43,44] Ainsi, l'utilisation d'un gel de timolol à 0,5 % (classiquement employé en traitement du glaucome) s'est avérée efficace chez une cohorte de 6 patients (âge moyen 11,7 mois) atteints d'hémangiomes cutanés de la tête et du cou, sans aucun effet indésirable recensé.^[43] De même, une patiente âgée de 4 mois et atteinte d'un large hémangiome palpébral a été traitée avec succès par l'application d'une solution de maléate de timolol à 0,5 %, 2 fois par jour, 2 gouttes réparties sur l'hémangiome.^[44] Lorsqu'elle est possible, la voie topique apparaît donc comme une option intéressante pour le traitement des hémangiomes cutanés afin de limiter les effets indésirables de la voie systémique. Cependant, d'autres études sur de plus grandes cohortes sont souhaitables avant de valider cette option thérapeutique.

L'efficacité du propranolol administré par voie intralésionnelle^[45] a été évaluée chez 12 patients (âge moyen 5,9 mois) atteints d'hémangiome périoculaire, *versus* corticoïdes par voie intralésionnelle (groupe contrôle, $n = 10$). Quatre-vingt-trois pour cent des patients traités par propranolol ont eu une régression de leur hémangiome. Cependant, la taille de la cohorte n'est pas suffisante pour observer des résultats statistiquement significatifs, et une comparaison « propranolol voie intralésionnelle » *versus* « propranolol voie orale » est souhaitable afin de mettre en évidence l'intérêt potentiel de cette voie.

3.8. Autres bêta-bloquants

3.8.1. L'acébutolol

Les différentes études montrent l'efficacité du propranolol en quelques jours dans la régression d'hémangiomes sévères sans effets indésirables graves. L'utilisation de ce bêta-bloquant est privilégiée car il s'agit d'un bêta-bloquant non cardiosélectif agissant à la fois sur les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques. Or on sait que les cellules endothéliales sont riches en récepteurs β_2 . Une étude a montré sur une patiente l'efficacité de l'acébutolol qui est un bêta-bloquant cardiosélectif avec une activité sympathomimétique intrinsèque dans un hémangiome des voies aériennes supérieures. Un patient lors de la première semaine de traitement a développé un asthme sévère qui a entraîné un arrêt du propranolol remplacé avec succès par l'acébutolol qui provoque moins de bronchoconstriction.^[13]

3.8.2. L'aténolol

Une étude récente reporte le cas de deux enfants ayant stoppé un traitement par propranolol en raison d'effets indésirables

(patient 1 : bronchoconstriction ; patient 2 : troubles du sommeil). Les auteurs ont remplacé avec succès le propranolol, bêta-bloquant lipophile, par de l'aténolol, bêta-bloquant hydrophile (0,5 mg/kg/j durant une semaine, puis 1 mg/kg/j). Les effets indésirables ne sont pas réapparus sous aténolol, et la réponse au traitement fut satisfaisante (patient 1 : 2,5 mois de traitement ; patient 2 : 10,5 mois de traitement). Les auteurs notent toutefois que la réponse au traitement paraît plus lente que sous propranolol, et que la spectaculaire décoloration des hémangiomes caractéristique de la phase précoce du traitement n'a pas été observée. Ceci pourrait être lié aux effets β_2 -bloquants limités de l'aténolol.^[46]

3.8.3. Le nadolol

Des études comparant l'utilisation pédiatrique du propranolol et du nadolol dans d'autres indications que le traitement des hémangiomes ont montré un profil de sécurité en faveur du nadolol. De plus, le nadolol possède un schéma posologique plus adapté, et une pénétration du système nerveux central plus faible, ce qui pourrait le rendre plus efficace pour les patients ayant un syndrome PHACES avéré ou supposé. Sa plus faible lipophilie pourrait également diminuer les effets indésirables de type troubles du sommeil, qui peuvent être un facteur d'arrêt de traitement en pédiatrie. Ainsi, un essai clinique non randomisé a été récemment débuté, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du nadolol chez des patients ayant déjà reçu un traitement par propranolol. Le schéma thérapeutique envisagé est : nadolol *per os* 0,5 mg/kg/j en deux prises, avec suivi des paramètres hémodynamiques. Si ceux-ci sont satisfaisants, le nadolol sera augmenté jusqu'à la posologie de 2 mg/kg/j.^[47]

4. Conclusion

L'hémangiome nécessitant un traitement reste une maladie peu fréquente avec un nombre souvent peu important d'enfants inclus dans les études. Le propranolol est une molécule efficace dans la guérison de l'hémangiome des nourrissons mais avec des effets indésirables qu'il ne faut pas négliger d'où une surveillance très étroite lors de la mise en route du traitement. L'indication d'un traitement par bêta-bloquant doit être posée par un centre spécialisé dans les traitements des hémangiomes de l'enfant, afin d'obtenir un diagnostic et une indication précis.

La posologie doit être augmentée progressivement si la tolérance est bonne jusqu'à une posologie de 2–3 mg/kg/j en 2 à 3 fois au moment du repas pour éviter le risque d'hypoglycémie. Il montre surtout une rapidité d'action par rapport à la corticothérapie évitant ainsi l'opération dans de nombreuses situations. Il faut attendre les résultats de phase II et III des essais en cours

pour objectiver l'avancée thérapeutique probable du propranolol et permettre son administration en dehors du cadre de l'ATU.

Conflits d'intérêts. Aucun.

Abréviations. Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; bFGF : *basic fibroblast growth factor* ; ECG : électrocardiogramme ; HIF-1 : *hypoxia inducible factor-1* ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; PHACES : malformations de la fosse postérieure, hémangiome étendu de la face, anomalies artérielles, anomalies cardio-vasculaires, anomalies oculaires et anomalies sternales ; VEGF : *vascular endothelial growth factor*.

Références

- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, *et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007; 150(3): 291-4
- Ezekowitz RAB, Phil CBD, Mulliken JB, *et al.* Interferon alpha-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1456-63
- Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacité des bêta-bloquants dans les hémangiomes capillaires infantiles : signification physiopathologique et conséquences thérapeutiques. *Ann Dermatol Vénéréol* 2008; 135: 860-2
- Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, *et al.* Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon alpha. *Laryngoscope* 2004; 114: 1231-6
- Waldschmidt U, Berger S, Zachariou Z. Traitement des hémangiomes en pédiatrie. *Forum médical Suisse* 2007; 7: 613-20
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-51
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010; 163: 269-74
- Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 11th edn. New York: McGraw-Hill, 2006; 271-95
- Colonna V, Resta L, Napoli A, *et al.* Placental hypoxia and neonatal hemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol* 2010; 162: 208-9
- Zhang D, Ma Q, Shen S, *et al.* Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction. *Pancreas* 2009; 38: 94-100
- Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, *et al.* Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124: e423-31
- Michel JL, Patural H. Efficacité des bêtabloquants par voie orale dans le traitement des hémangiomes prolifératifs du nourrisson. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1565-8
- Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, *et al.* Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 1254-7
- Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, *et al.* Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1168-72
- Guye E, Chollet-Rivier M, Schröder D, *et al.* Propranolol treatment for subglottic haemangioma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F263-4
- Haider KM, Plager DA, Neely DE, *et al.* Outpatient treatment of periorcular infantile hemangiomas with oral propranolol. *J AAPOS* 2010; 14: 251-6
- Fabian ID, Ben-zion I, Samuel C, *et al.* Reduction in astigmatism using propranolol as first line therapy for periorcular capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 53-8
- Truong MT, Perkins JA, Messner AH, *et al.* Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 1043-8
- Maturo S, Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile airway hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 323-5
- Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JCL, *et al.* Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 108-14
- Morais P, Magina S, Mateus M, *et al.* Efficacy and safety of propranolol in the treatment of parotid hemangioma. *Cutan Ocul Toxicol* 2011; 1556: 1-4
- Holmes WJM, Mishra A, Gorst C, *et al.* Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64: 445-51
- Manunza F, Syed S, Laguda B, *et al.* Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case of series of 30 infants. *Br J Dermatol* 2010; 162: 452-68
- Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64: 292-9
- Sarialioglu F, Erbay A, Demir S, *et al.* Response of infantile hepatic hemangioma to propranolol resistant to high-dose methylprednisolone and interferon- α therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1433-4
- Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, *et al.* A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75: 455-60
- Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, *et al.* Haemangioma of infancy: two case reports with an overdose of propranolol. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 18-21
- Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, *et al.* Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2010; 146: 775-8
- Janmohamed SR, de Laat PCJ, Madern GC, *et al.* Do we have to check glucose in patients with haemangioma of infancy treated with beta-blockers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 4190 [letter]
- Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Ped Dermatol* 2009; 26: 610-4
- Breur JMPJ, De Graaf M, Breugem CC, *et al.* Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatr Dermatol* 2011; 28(2): 169-71
- De Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, *et al.* Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 320-7
- Labreze C. Study to demonstrate the efficacy and safety of propranolol oral solution in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy (HEMANGIOL). 2011. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01056341>
- Pavlovic H, Kietz S, Lauerer P, *et al.* Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics* 2010; 126: 1589-93
- Pierre Fabre Dermatologie, PUT ATU nominative Chlorhydrate de propranolol. Afssaps avril 2010. <http://www.afssaps.fr>
- Moore N. Propranolol in capillary hemangiomas (HEMANGIOMA). 2008. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744185>
- Perkins JA. Corticosteroids with placebo versus corticosteroids with propranolol treatment of infantile hemangiomas (IH). 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074437>

38. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, *et al.* Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 338-42
39. Hernandez-Martin S, Lopez-Gutierrez JC, Lopez-Fernandez S, *et al.* Brain perfusion SPECT in patients with PHACES syndrome under propranolol treatment. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22(1): 54-9
40. Solomon T, Ninnis J, Deming D, *et al.* Use of propranolol for treatment of hemangiomas in PHACE syndrome. *J Perinatol* 2011; 31: 739-41
41. Bigorre M, Van Kien AK, Valette H. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 123: 195-6
42. Albanèse J, Bourgoin A, Martin C. Médicaments cardio-vasoactifs : agents inotropes positifs, vasopresseurs (y compris vasopressine et terlipressine), vasodilatateurs et bêta-bloquants. In: Principe de réanimation chirurgicale. 2^e édition, Paris, Pourriat JL, Martin C, 2005: 64
43. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol* 2010; 146: 564-5
44. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 255-6
45. Awadein A, Fakhry MA. Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1135-40
46. Raphaël MF, de Graaf M, Breugem CC, *et al.* Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 420-1
47. Pope E. Nadolol for proliferating infantile hemangiomas, 2009. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010308>

Correspondance et offprints : *Christophe Curti*, Laboratoire de Pharmacochimie Radicale, UMR CNRS 6264, Faculté de Pharmacie de la Timone, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France.
E-mail : christophe.curti@ap-hm.fr