

Prise en charge des hémangiomes infantiles

Management of infantile hemangiomas

Amdouni. R ^(1,2), Ben Ahmed . S ^(1,2), Farhat. R ^(1,2), Ajmi . H ^(3,4), Denguisli. M ^(3,5),
Khemiri . M ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Béchir Hamza, service de pédiatrie A, Tunis, Tunisie

⁽³⁾ Faculté de médecine de Sousse, Ibn El Jazzar , 4007, Sousse, Tunisie

⁽⁴⁾ Hôpital Farhat Hacched, service de pédiatrie

⁽⁵⁾ Hôpital Farhat Hacched, service de dermatologie

RÉSUMÉ

Les hémangiomes infantiles (HI) sont l'une des tumeurs vasculaires les plus fréquentes de l'enfant. Ce sont des néoplasmes endothéliaux vasculaires bénins qui suivent une évolution clinique prévisible apparaissant généralement au cours des trois premières semaines de vie, puis entrant dans une phase proliférative, caractérisée par une croissance rapide entre trois et neuf mois, suivie d'une régression spontanée lente et d'une involution tumorale. Ce sont des tumeurs hétérogènes qui varient en taille, en profondeur, en localisation et en mode de croissance. Une approche multimodale et multidisciplinaire est donc souvent nécessaire. La plupart des HI se résolvent spontanément, mais un sous-ensemble de patients atteints est à risque de complications dans 10 à 20% des cas. Le pronostic des HI peut être lié au préjudice esthétique, fonctionnel mais aussi et surtout vital (de part la localisation de l'HI). La prise en charge thérapeutique varie de l'abstention thérapeutique au traitement chirurgical. Les HI focaux non compliqués involuent spontanément au-delà de douze mois. Les HI compliqués ou les formes complexes (PHACES syndrome, hémangiomatose néonatale diffuse...) nécessitent un traitement médical. Le propranolol, un bêtabloquant non cardio-sélectif, représente le pilier du traitement systémique des hémangiomes chez les patients âgés de plus de cinq semaines. Dans cet article, nous avons réalisé une revue de plusieurs articles scientifiques afin de mettre le point sur les différentes approches thérapeutiques et proposer un algorithme décisionnel pour la prise en charge des HI.

Mots clés : Hémangiomes infantiles, bêtabloquants, thérapie intra-lésionnelle, corticoïdes, laser, embolisation

ABSTRACT

Infantile hemangiomas (IH) are one of the most common vascular tumors in children. They are benign vascular endothelial neoplasms that follow a predictable clinical course usually appearing during the first three weeks of life, then entering a proliferative phase, characterized by rapid growth between three and nine months, followed by slow spontaneous regression and tumor involution. They are heterogeneous tumors that vary in size, depth, location and growth pattern. A multimodal and multidisciplinary approach is therefore often necessary. Most IH resolves spontaneously, but a subset of affected patients are at risk for complications in 10 to 20% of cases. The prognosis of IH can be linked to aesthetic, functional but also and above all vital damage (due to the location of the IH). Therapeutic management varies from therapeutic abstention to surgical treatment. Uncomplicated focal IH progresses spontaneously beyond twelve months. Complicated IH or complex forms (PHACES syndrome, diffuse neonatal hemangiomatosis, etc.) require medical treatment. Propranolol, a non-cardio-selective beta-blocker, represents the mainstay of systemic treatment of hemangiomas in patients older than five weeks. In this article, we carried out a review of several scientific articles in order to take stock of the different therapeutic approaches and propose a decision-making algorithm for the management of IH.

Key words : Infantile hemangiomas, beta-blockers, intralesional therapy, corticosteroids, laser, embolization

1/INTRODUCTION :

Les hémangiomes infantiles (HI) sont les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquentes chez l'enfant, avec une incidence estimée entre 5 et 10 % chez les nourrissons de moins d'un an [1-5]. Ce sont des tumeurs hétérogènes qui varient en taille, en profondeur, en localisation et en mode de croissance [6]. Leur physiopathologie n'est pas entièrement comprise [7-11]. Les HI apparaissent généralement au cours des trois premières semaines de vie et subissent une phase proliférative caractérisée par une croissance rapide pendant trois à neuf mois, suivie d'une stabilisation et d'une involution spontanée sur plusieurs années [2,7-9]. Une résolution complète et spontanée survient chez environ 49 % des patients à l'âge de cinq ans et chez 72 % des patients à l'âge de sept ans, mais certaines lésions peuvent prendre jusqu'à 10 ans pour disparaître [7-10]. Les HI peuvent entraîner un préjudice fonctionnel, esthétique (hémangiome de la face) et parfois engager le pronostic vital (de par sa localisation et sa taille). L'avènement du traitement par les β -bloquants, constitue un tournant évolutif dans la prise en charge des HI [1-11]. Cependant, la prise en charge n'est pas toujours consensuelle ; en effet plusieurs révisions ont été effectuées dans le traitement des HI notamment par l'American Academy of Pediatrics [3-4]. Peu d'études tunisiennes se sont intéressées aux différentes alternatives thérapeutiques des HI; en effet, elles ont concerné essentiellement les indications des bêtabloquants. Devant les différentes actualisations de la classification, nous nous proposons à travers cet article de mettre le point sur les différentes approches thérapeutiques et de dresser un algorithme décisionnel simplifié pour la prise en charge des HI.

2/METHODES :

Une revue de la littérature a été effectuée sur les sites Pub Med, Sciences direct, Google Scholar en utilisant les mots clés suivants : hémangiome infantile, traitement, bêta-bloquant, propranolol, thérapie intra-lésionnelle, corticoïdes, laser, embolisation, algorithme .

3/Résultats:

3.1. Classification :

Les anomalies vasculaires ont été classées pour la première fois en 1960 en fonction de leur principal vaisseau contributif [12]. Plus tard, ces lésions ont été divisées en deux catégories : les tumeurs vasculaires qui sont des néoplasmes et les malformations vasculaires qui comprennent une morphologie anormale des réseaux vasculaires [12]. Ensuite, les malformations vasculaires ont été divisées en lésions à flux rapide ou à flux lent [12]. Le système de classification ISSVA a été mis à jour en 2014 et classe désormais les tumeurs vasculaires en trois catégories : bénignes, localement agressives/limites et malignes ; et également les

malformations vasculaires en quatre catégories : simples, combinées, atteinte de gros vaisseaux, ou associées à d'autres anomalies [12] (Tableau1).

Tableau1 : Classification de l'ISSVA des anomalies vasculaires [12].

Tumeurs vasculaires	Bénigne	Localement agressive/limite	Malignes
	-Hémangiome infantile -Hémangiome congénital (RICH, NICH, PICH) -Angiome en touffe -Hémangiome épithéloïde -Autres	-Hémangioendothéliome Kaposiforme -Localement agressif/borderline -Hémangioendothéliome rétifrome -Sarcome de Kaposi -Autres	-Angiosarcome -Hémangioendothéliome épithéloïde -Autres
Malformations vasculaires	Simple	Combinées	Associées à d'autres anomalies
	-MC -ML -MV -MAV -Fistule artérioveineuse -Télangiectasies -Autres	-MC+MV -MC+ML -MC+MAV -ML+MV -MC+ML+MAV -Autres	-Syndrome de Klippel Trenaunay -Syndrome de Parkes-Weber -Syndrome de Servelle-Martorell -Syndrome de Sturge-Weber -Syndrome de Maffucci -Autres

RICH : Hémangiome congénital à involution rapide ;
NICH : Hémangiome congénital non involutif ; PICH : Hémangiome congénital partiellement involutif ; MC : Malformation capillaire ; ML : Malformation lymphatique ; MV : Malformation veineuse ; MAV : malformation artérioveineuse

3.2 Physiopathologie :

La physiopathologie des HI (figure 1) reste encore mal élucidée. La théorie la plus probable est celle de l'origine placentaire. Elle propose que la perturbation du placenta avant ou pendant la naissance peut créer des cellules endothéliales progénitrices qui migrent et prolifèrent sous l'influence de facteurs intrinsèques et extrinsèques [5].



Figure 1 : hémangiomes infantiles (photos prises au service de médecine infantile A de l'Hôpital d'enfants de Tunis)

A : Hémangiome tubéreux

B : Hémangiome ulcéré

C : Hémangiome superficiel

Les facteurs extrinsèques sont essentiellement constitués par l'hypoxie tissulaire prénatale, in utero et postnatale ainsi que le stress néonatal qui contribuent à la formation d'HI par l'activation de facteurs angiogéniques tels que le b-FGF (basic fibroblast growth factor) et le VEGF (vascular endothelial growth factor). Ce qui provoque la dérégulation de l'angiogenèse et de la vasculogenèse [5]. Cette théorie de l'origine placentaire est appuyée par la présence de marqueurs moléculaires carac-

téristiques du tissu placentaire, tels que la protéine de transport du glucose-1 (GLUT-1) dans les HI. Le GLUT-1 est exprimé durant toutes les phases d'évolution des HI et peut être utilisé pour les différencier des autres malformations vasculaires [5,13-14].

3.3 Épidémiologie :

Les facteurs de risque de développement des HI comprennent le sexe féminin, la race blanche, la prématurité, le faible poids à la naissance, le prélèvement de villosités chorionales, les grossesses multiples et les antécédents familiaux d' HI [1-11]. Le risque d'hémangiome infantile augmente de 25 % pour chaque réduction de 500 g du poids à la naissance et affecte 25 % à 30 % des nourrissons de moins de 1 000 g [5,19]. Deux syndromes sont associés à une fréquence accrue d'HI : PHACE syndrome (figure 2-3)



Figure 2 : Hémangiome facial évoquant un PHACE syndrome (photos prise au service de dermatologie de l'hôpital Farhat Hacched)

Deux syndromes sont associés à une fréquence accrue d'HI : PHACE syndrome (figure 2-3) (anomalies de la fosse postérieure, hémangiomes de la face, anomalies artérielles cérébro-vasculaires, anomalies cardiovasculaires et anomalies oculaires) et le LUMBAR syndrome (hémangiomes périnéaux (figure 3),



Figure 3 : Hémangiome segmentaire du périnée évoquant un LUMBAR syndrome (photos prise au service de dermatologie de l'hôpital Farhat Hacched)

anomalies urogénitales, ulcération, myélopathie, malformations anorectales, anomalies artérielles et rénales) [14,16].

3.4 Complications :

Le pronostic vital est menacé dans 20 à 40% des complications des hémangiomes infantiles [11, 13, 18]. Les facteurs de risque inhérents au patient

comprennent la prématurité, le faible poids à la naissance et la présence d'un syndrome associé. Les facteurs spécifiques à la lésion comprennent la taille, l'emplacement, le type morphologique et les caractéristiques de croissance spécifique [15, 17-19]. Akcay et al. [18] ont montré dans une étude rétrospective que les patients atteints d'hémangiomes \geq cinq cm étaient 32 fois plus susceptibles d'avoir des complications que ceux ayant des lésions < cinq cm. Les HI hépatiques associées au PHACE syndrome peuvent entraîner une hépatomégalie, une insuffisance cardiaque congestive ou une hypothyroïdie de consommation sévère [5,17-19]. Haggstrom et al. ont conclu, dans leur étude prospective portant sur 1058 enfants atteints d'HI, que la complication la plus fréquente était l'ulcération (23,2 % des cas) [15]. Près de 95 % des ulcérations surviennent pendant la phase de prolifération et sont plus fréquentes dans les zones de frottements telle la région périanale [15, 17]. En effet, les régions buccales et périanales peuvent être difficiles à nettoyer et sont plus susceptibles à des infections primaires et secondaires [5,18]. Les complications graves comprennent la déficience visuelle, l'obstruction des voies respiratoires, l'obstruction du conduit auditif et l'insuffisance cardiaque [5, 17] (figure 4,5).



Figure 4 : Hémangiome obstruant le conduit auditif externe (photo prise au service de dermatologie de l'hôpital Farhat Hacched)



Figure 5 : Hémangiome palpébral supérieur obstruant le champs visuel de l'œil gauche (photo prise au service de dermatologie de l'hôpital Farhat Hacched)

3.5 Évaluation initiale et score de sévérité :

La prise en charge des hémangiomes doit être individualisée en fonction de la taille et l'étendue des

lésions, leur vitesse de croissance, leur morphologie (superficielle, profonde ou segmentaire) et leur emplacement [7].

Trois systèmes ont été proposés pour aider les cliniciens à évaluer objectivement la gravité de la maladie et la réponse au traitement : le score de gravité des hémangiomes (the Hemangioma Severity Scale), le score d'activité des hémangiomes (the Hemangioma Activity Score) et l'indice d'activité et de gravité des hémangiomes (the Hemangioma Activity and Severity Index) [7,11, 19-20].

Le score de gravité des hémangiomes (de zéro à 33), établi en 2012, permet de déterminer la gravité initiale des HI et la nécessité d'un traitement. Un score inférieur à six indique l'abstention thérapeutique alors qu'un score supérieur à 11 indique le traitement par bêtabloquant systémique. Un score très élevé est corrélé avec une fréquence accrue d'ulcérations, d'anomalies structurelles et de défiguration permanente. Le score d'activité de l'hémangiome a été développé en 2011, il permet de surveiller la progression des hémangiomes et la réponse au traitement en se basant sur la couleur et la taille des lésions. L'indice d'activité et de gravité des hémangiomes permet à la fois d'évaluer la gravité et la réponse au traitement [19-23].

3.6 Les indications de l'imagerie :

Bien que la plupart des HI soient diagnostiqués cliniquement, 16 à 24 % des patients nécessitent une exploration radiologique [6]. Les HI localisés sur le visage dépassant les cinq cm doivent être explorés par une imagerie à résonance magnétique afin d'éliminer le PHACE syndrome. De même, les HI qui se trouvent sur la région périnéale avec une morphologie segmentaire doivent être explorés par une échographie Doppler abdomino-pelvienne et médullaire afin d'éliminer le Lumbar syndrome [6]. Les enfants ayant au minimum cinq hémangiomes infantiles ou des lésions atypiques apparaissant après six mois justifient le dépistage abdominal par une échographie afin d'éliminer une atteinte viscérale [6].

3.7 La prise en charge thérapeutique :

La prise en charge des HI diffère d'un sujet à un autre. Si, la régression naturelle des HI est la règle dans 80% des cas [1-7], certains patients nécessitent un traitement médicamenteux. La prise en charge a été révolutionnée par la découverte fortuite de l'effet des bêtabloquants sur les HI en 2008. Une intervention précoce, entre 4 et 6 semaines, peut réduire ou prévenir les complications des HI [3]. Une abstention thérapeutique avec surveillance active est appropriée pour la plupart des lésions simples et non compliquées [3]. Les hémangiomes infantiles commencent généralement à involuer spontanément à l'âge de 12 mois [3-4].

Les principales indications thérapeutiques sont une menace du pronostic vital ou d'une fonction (perte de la vision, surdité séquellaire...), une complication

à type d'ulcération ou un préjudice esthétique avec retentissement majeur [1-7]. Le traitement médical arrête la prolifération des HI et accélère le temps d'involution complète. L'intervention chirurgicale et la thérapie au laser sont réservées aux échecs thérapeutiques pharmacologiques ou pour traiter les lésions résiduelles après l'involution [3-5]. Les cliniciens doivent analyser la balance bénéfices risques des différents traitements et tenir compte de l'évolution naturelle de la maladie. Par ailleurs, une lésion « guérie » peut ne pas donner une peau d'apparence normale vu le risque d'atrophie cutanée, de décoloration et de télangiectasie [3-5].

3.7.1 Bêtabloquants systémiques :

3.7.1.1 Propranolol :

Le propranolol, un bêtabloquant non cardio-sélectif, représente le pilier du traitement systémique des hémangiomes chez les patients âgés de plus de cinq semaines et pesant plus que deux kg [5,24]. Il est approuvé par l'US Food and Drug Administration (FDA) depuis 2014 dans le traitement des HI proliférants nécessitant un traitement systémique [24]. Les lignes directrices consensuelles de l'American Academy of Pediatrics soutiennent l'initiation du propranolol pour les hémangiomes infantiles [25] (tableau 2).

Tableau 2 : Recommandations consensuelles de l'American Academy of Pediatrics sur l'introduction du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles [25].

Recommandations de l'American Academy of Pediatrics
terminer les nourrissons à <u>risque potentiel</u> de complications et qui nécessitent un <u>traitement systémique</u> ^a .
<u>dépistage d'un choc cardiogénique, d'une bradycardie sinusale</u> ^b , d'une <u>hypotension</u> ^c , bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, d'un asthme et d'une hypersensibilité au propranolol avant le début du traitement
tenir un électrocardiogramme de base pour exclure une bradycardie, un bloc auriculo-ventriculaire, un syndrome du QT long et une arythmie
l'échocardiographie n'est pas nécessaire car les cardiopathies structurelles et fonctionnelles ne sont pas associées aux hémangiomes infantiles.
est recommandé d'utiliser une préparation de 20 mg/5 ml de propranolol.
la dose doit être titrée jusqu'à une dose cible, en commençant par 1 mg/kg/jour réparti trois fois par jour.
une augmentation majeure de la posologie est indiquée, il faut augmenter de 0,5 mg/kg/jour, avec une mesure de la fréquence cardiaque avant et une à deux heures après l'administration du propranolol ^d .
le propranolol doit être interrompu en cas de pathologie intercurrente avec un régime alimentaire pour prévenir l'hypoglycémie.

^aUlcération, menace vitale ou fonctionnelle, atteinte oculaire, obstruction des voies respiratoires et risque de défiguration permanente.

^bBradycardie : <70 battements par minute si l'âge est supérieur à 12 mois, et <80 bpm chez les nourrissons de un à 12 mois.

^cHypotension : la systolique <57 mmHg chez les nouveau-nés, <85 mmHg à six mois ou <88 mmHg à 12 mois.

^dL'effet maximal du propranolol oral sur le cœur et la pression artérielle est de une à trois heures après l'administration.

L'efficacité du propranolol a été rapportée pour la première fois en 2008 par Leaute-Labreze et al. [4]. Depuis, plusieurs études avec des essais cliniques

randomisés ont confirmé son efficacité [2, 26-28]. Le propranolol arrête la croissance des HI en bloquant la signalisation pro-angiogénique du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et du facteur de croissance des fibroblastes (FGF). Il potentialise en plus l'apoptose pendant la phase d'involution [29-30]. En se référant aux recommandations de la FDA, la dose initiale durant la première semaine est à raison de 1,2 mg/kg/jour, augmentée progressivement la 2ème et la 3ème semaine de 2,2 mg/kg/jour à 3,4 mg/kg/jour répartis en deux fois par jour [11]. Leaute-Labreze et al. ont mené un essai randomisé sur 460 nourrissons atteints d'hémangiomes infantiles ayant eu des schémas thérapeutiques différents. Cette étude a montré que le propranolol dosé à 3 mg/kg/jour pendant six mois était efficace pour réduire la taille des HI de 60 %, avec des effets indésirables minimes [31]. Les nourrissons doivent être suivis de près toutes les quatre à 12 semaines pour évaluer la réponse au traitement et pour ajuster la dose en fonction du poids. La durée du traitement peut varier en fonction de la réponse au traitement et de la taille initiale de la lésion. Dans la plupart des cas, le traitement est adopté pendant six à 12 mois. Plus le traitement est débuté tôt et durant la phase proliférative plus que la réponse est optimale avec un schéma thérapeutique plus court [5]. Cependant, une croissance de rebond a été rapportée après l'arrêt du propranolol dans 20 à 40 % des cas, mais elle est généralement légère et répond à la reprise du traitement avec la même dose. Certains facteurs ont été identifiés comme associés à la récurrence des HI comprennent la morphologie segmentaire et la profondeur initiale de la lésion. L'absence de réponse thérapeutique au propranolol est rare et estimée à 1 % des cas [32-33]. La thérapie systémique orale au propranolol n'est pas dénuée de risques. Dans une revue systématique, 26 % des patients ont eu des événements indésirables nécessitant l'arrêt du médicament dans 5 % des cas [28]. Les principaux effets secondaires comprennent le bronchospasme principalement chez les patients asthmatiques, la bradycardie, l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'hypoglycémie. Les effets secondaires mineurs signalés dans quelques cas comprennent l'acrocyanose, les troubles du sommeil, la diarrhée, les vomissements et l'agitation [2]. Le bilan pré-thérapeutique minimum implique au minimum une évaluation clinique cardio-pulmonaire. L'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque sont demandés en cas d'anomalies à l'examen clinique, des antécédents familiaux de cardiopathies congénitales, d'arythmies ou de maladies de tissus conjonctifs. La glycémie est demandée en cas d'hypotrophie, de prématurité ou d'antécédents d'hypoglycémie [2].

3.7.2 Béta-bloquants topiques :

3.7.2.1 Le timolol topique :

Le timolol est un β -antagoniste non sélectif dont le mécanisme d'action est similaire à ceux du propranolol et de l'aténolol. Le maléate de timolol est l'agent topique de choix. Les β -bloquants topiques agissent localement via le système rénine-an-

giotensine pour réduire le taux d'angiotensine II à la surface de l'hémangiome afin de provoquer une régression des HI et une éventuelle résolution [5, 24,37]. Il est indiqué pour les patients avec des HI focaux minces et superficiels et pour ceux présentant des contre-indications au traitement systémique. La thérapie topique peut être utilisée également dans des schémas thérapeutiques combinés et pour minimiser les effets indésirables systémiques [37-38]. Une absorption systémique peut se produire, mais les effets indésirables sont rares [11]. La dose recommandée est une goutte de timolol à 0,5% deux fois par jour appliquée directement sur la lésion cutanée pendant six à 12 mois ou jusqu'à ce que la lésion soit stable ou que l'involution ait commencé [7].

3.7.2.2 Le propranolol topique :

Comparé au traitement topique au timolol, le propranolol topique semble avoir une efficacité équivalente. Le propranolol topique peut être utilisé sous forme de crème à 1 % deux à trois fois par jour, ou sous forme de gel à 4 % deux fois par jour [7].

3.7.3 Corticostéroïdes systémiques :

Les corticostéroïdes systémiques étaient auparavant le pilier du traitement des HI avant l'avènement du propranolol systémique. Le rôle des corticostéroïdes systémiques est désormais limité aux patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants ou en cas d'échec d'un traitement systémique à base de propranolol [39]. Une méta-analyse menée en 2013 a comparé la corticothérapie orale par rapport au propranolol. Les patients traités au propranolol ont présenté un taux de réponse de 97,3 % ($p < 0,001$) contre 69,1 % ($p < 0,001$) pour les corticostéroïdes intralésionnels ou systémiques. Des effets indésirables ont été observés chez 17,6 % des patients traités par les stéroïdes versus 9,6 % des patients traités par le propranolol [40]. Le mécanisme d'action exact des corticoïdes sur les hémangiomes est encore inconnu. Cependant, il a été démontré que les corticostéroïdes perturbent la vasculogénèse en inhibant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [39]. La posologie est entre 2 à 3 mg/kg/jour durant six à 12 mois avec une dégression lente, une fois la réponse au traitement a été obtenue. La réponse aux corticoïdes est variable : un tiers des lésions régresse, un tiers reste stable et un tiers ne montre aucune réponse [7,40].

3.7.4 Thérapies intra-lésionnelles :

3.7.4.1 Stéroïdes :

Les injections intra-lésionnelles de corticostéroïdes sont désormais réservées aux petits hémangiomes profonds localisés et résistants au traitement médical. La posologie varie de 10 à 40 mg/ mL et ne doit pas dépasser 3 mg/kg/jour. La réponse clinique initiale de la lésion est généralement observée durant les 2 premières semaines. Les effets secondaires sont d'ordre local à type d'hypochromie, atrophie cutanée, ulcération, nécrose ou calcification [7, 11].

3.7.4.2 Bléomycine :

La bléomycine intralésionnelle a été utilisée pour les HI qui ne répondent pas au traitement par le propranolol. La dose initiale est de 0,3 à 0,5 mg/kg par injection. Cette alternative thérapeutique est peu utilisable devant le risque élevé d'ulcération ou d'atrophie des tissus mous après l'injection, avec de mauvais résultats esthétiques [41].

3.7.4.3 Vincristine :

La vincristine est rarement utilisée dans le traitement des HI, même avant l'avènement du propranolol. Son utilisation est désormais limitée aux hémangiomes agressifs tels que les angiomes en touffe ou le syndrome de Kasabach-Merritt (hémangioendothéliome kaposiforme). Les inconvénients majeurs de cette thérapie sont la toxicité hématologique et la neuropathie périphérique [42].

3.7.4.4 Interféron alpha 2a, 2b :

L'interféron agit par inhibition de l'angiogenèse. Il était auparavant un agent de deuxième ligne pour les patients chez qui la corticothérapie systémique a échoué [7]. Les effets secondaires courants comprennent la fièvre et la neutropénie. Une méta-analyse a démontré que 2,5 % des patients traités ont développé une diplopie spastique permanente, tandis que 3,6 % des patients ont présenté des complications développementales motrices, qui ont disparu après l'arrêt du traitement [43]. En raison de ces potentiels effets secondaires graves et permanents, cette thérapie est rarement utilisée dans la prise en charge actuelle [43].

3.7.4.5 Le bévacizumab :

Le bévacizumab est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF). Il a été étudié pour une utilisation dans les HI localisés en raison de ses propriétés anti-angiogéniques. Mais son utilisation reste expérimentale [44].

3.7.5 Autres thérapies pharmacologiques :

3.7.5.1 Imiquimod :

L'imiquimod est un médicament topique qui agit comme un modulateur de la réponse immunitaire et il possède également des propriétés anti-angiogéniques et pro-apoptotiques. Les données sur son efficacité sont limitées et jusqu'à présent les résultats sont contradictoires. Donc, son rôle dans la prise en charge des HI devrait rester un traitement de troisième ligne [45-46].

3.7.5.2 Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine :

Certaines études suggèrent que l'angiotensine I et l'angiotensine II jouent un rôle clé dans la régulation de la prolifération cellulaire des HI. Un récent essai contrôlé randomisé comparant le captopril au propranolol a révélé que ce dernier était un traitement supérieur [47-48].

3.7.6 Thérapie au laser :

Historiquement, la thérapie au laser a été fréquemment utilisée dans le traitement de l'IIH. Plus récemment, son rôle s'est limité au traitement des hémangiomes plats et superficiels, à but esthétique. Il présente également un rôle important dans le traitement des lésions ulcéreuses et réfractaires au traitement ou les lésions séquellaires (une décoloration post-involutive ou des télangiectasies) [49-50].

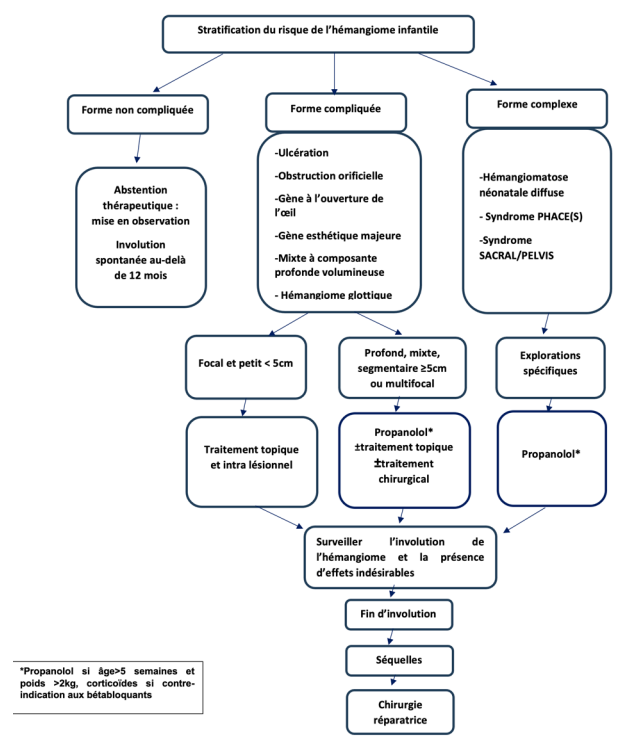
3.7.7 Chirurgie et Embolisation :

L'excision chirurgicale des HI est souvent difficile en raison de la nature hyper-vasculaire de la tumeur. Elle dépend souvent de la profondeur et du sous-type de la lésion. Elle peut être envisagée en cas de résistance au traitement médical ou si la lésion constitue une menace pour le pronostic vital ou fonctionnel du patient. La chirurgie peut être indiquée à la fin de la phase d'involution afin d'améliorer les résultats esthétiques [6-7]. L'embolisation dans le traitement des HI est rare. Elle doit être réservée aux grandes lésions viscérales et après échec du traitement médical [7].

4/Algorithme décisionnel :

Nous proposons un algorithme décisionnel simplifié pour la prise en charge des hémangiomes infantiles.

Figure 6 : Algorithme thérapeutique des Hémangiomes infantiles



5/ Conclusion :

Le recours aux bêtabloquants a révolutionné l'évolution clinique des HI. Le traitement médical, s'il est indiqué, devrait être initié par un médecin expérimenté dans l'appréciation des anomalies vas-

culaires et la prise en charge des nourrissons. Les enfants avec des comorbidités ou ayant d'autres malformations devraient être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire dans un centre hospitalier. La prise en charge thérapeutique des hémangiomes infantiles doit être discutée après stratification du risque en fonction de la taille, de l'étendue, du taux de croissance, de la morphologie et de la localisation des lésions

6/ Références :

- [1] Ginguerra MA, Saito O, Fernandes JB, et al. Clinical and radiological evaluation of periocular infantile hemangioma treated with oral propranolol: a case series. *Am J Ophthalmol* 2018; 185:48–55.
- [2] Al-Haddad C, El Salloukh N A, El Moussawi Z. β -blockers in the treatment of periocular infantile hemangioma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Sep;30(5):319–325.
- [3] Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475. doi:10.1542/peds.2018–3475.
- [4] Leaute-Labreze C, Harper J, Hoeger P. Infantile hemangioma. *Lancet*. 2017; 390(10089): 85–94.
- [5] Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma: executive summary. *Pediatrics*. 2015;136(4):786–791.
- [6] Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Högeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol*. 2016;46(11):1494–506.
- [7] Satterfield K R, B.Chambers C. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):608–618.
- [8] Spence-Shishido AA, Good WV, Baselga E, Frieden IJ. Hemangiomas and the eye. *Clin Dermatol* 2015; 33:170–182.
- [9] Xue L, Sun C, Xu D, peng, et al. Clinical outcomes of infants with periorbital hemangiomas treated with oral propranolol. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:2193–2199.
- [10] Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene A K. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Sep;130(3):619–624.
- [11] Tiemann L, Hein S, PharmD. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020; 25(7): 586–599.
- [12] Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015 ; 136:e203–e214.
- [13] Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(12):1185–1190.
- [14] Amrock SM. Diverging racial trends in neonatal infantile hemangioma diagnoses, 1979–2006. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):493–507.
- [15] Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*.2006;118(3):882–887.
- [16] Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Pediatr Surg*. 2014;23:162–167.
- [17] Dickinson P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(6):663–669.
- [18] Akcay A, Karakas Z, Saribeyoglu ET, et al. Infantile hemangiomas, complications and follow-up. *Indian Pediatrics*. 2012;49(10):805–809.
- [19] Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the hemangioma severity scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):868–873.
- [20] Chamlin SL, Mancini AJ, Lai JS, et al. Development and validation of a quality-of-life instrument for infantile hemangiomas. *J Invest Dermatol*. 2015;135(6):1533–1539.
- [21] Janmohamed SR, Oranje AP. Scoring systems for infantile hemangioma: the hemangioma activity score versus the hemangioma activity and severity index. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):e416–e417.
- [22] Semkova K, Kazandjieva J. Reaching a consensus on scoring instruments for infantile hemangioma: are we there yet? *Int J Dermatol*. 2016;55(7):e417–e418.
- [23] Mull JL, Chamlin SL, Lai JS, et al. Utility of the hemangioma severity scale as a triage tool and predictor of need for treatment. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(1):78–83.
- [24] Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855–865.
- [25] Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013 ;131:128–140.

- [26] Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153896.
- [27] Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128(2):e259e66.
- [28] Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma: a systematic review. *Eye*. 2011;25(10):1277e83.82.
- [29] Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol*. 2014;6(1):e979699.
- [30] Ozeki M, Nozawa A, Hori T, et al. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int*. 2016;58(11):1130e5.
- [31] Leaute-Labreze P, Hoeger J, Mazareeuw-Hautier L, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735–746.
- [32] Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1252e6.
- [33] Shah SD, Baselga E, McCuaig C, et al. Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics*. 2016;137(4).
- [34] Calderón-Castrat X, Velásquez F, Castro R, Ballona R. Atenolol oral en el manejo del hemangioma infantil: serie de casos de 46 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(1):59–62.
- [35] Tasani M, Glover M, Martinez AE, Shaw L. Atenolol treatment for infantile haemangioma. *Br J Dermatol*. 2017;176:1400–2.
- [36] Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, Wang L, Golden AB. Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas during the proliferative phase: A retrospective noninferiority study. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:413–21.
- [37] Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(1):51–58.
- [38] Wu HW, Wang X, Zhang L, et al. Topical timolol vs. Oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Front Onc*. 2018;18(8):605. doi:10.3389/fonc.2018.00605.
- [39] Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1005e13.
- [40] Izadpanah Ali, Izadpanah Arash, Kanavesky J. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: A systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(3):601–613.
- [41] Qiu Y, Lin X, Ma G, et al. Eighteen cases of soft tissue atrophy after Intralesional Bleomycin A5 Injections for the treatment of infantile hemangiomas: A Long-Term Follow-Up. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(2):188e91.
- [42] Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, et al. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(6):459e62.
- [43] Michaud A-P, Bauman NM, Burke DK, Manaliogod JM, Smith RJH. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope*. 2004;114(7):1231e6.
- [44] Pourazizi M, Kabiri S, Abtahi-Naeini B. Intralesional bevacizumab (Avastin®) as a novel addition to infantile hemangioma management: a medical hypothesis. *J Res Pharm Pract*. 2017;6(3):190–191.
- [45] Schon M, Schon MP. The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem*. 2007;14(6):681e7.
- [46] Senchak AJ, Dann M, Cable B, Bessinger G. Successful treatment of cutaneous hemangioma of infancy with topical imiquimod 5%: a report of 3 cases. *Ear Nose Throat J*. 2010;89(3):E21e5.
- [47] Itinteang T, Marsh R, Davis PF, Tan ST. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile hemangioma via angiotensin II receptor 2 activation. *J Clin Pathol*. 2015;68(5):346e50.
- [48] Zaher H, Rasheed H, El-Komy MM, et al. Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):499e505.
- [49] Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2015;48(3):221e33.
- [50] Zhang W, Li F, Yang Y, Xue L, Cao M, Wang L. Hemangioma treatment with pulsed dye laser-distinct parameters used between neonatal and non-neonatal patients. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(7):389e92.