

Hémangiome infantile du nourrisson : une nouvelle indication du propranolol ? Etude rétrospective : série de 25 cas

Infantile hemangioma : a new indication for propranolol ? Retrospective study : a case-series of 25 infants

L. Yilmaz¹, C. Dangoisse¹ et P. Semaille²

¹Clinique de Dermatologie, H.U.D.E.R.F., ²D.M.G.-ULB

RESUME

Introduction : En 2008, une publication dans le New England Journal of Medicine a rapporté une nouvelle indication du propranolol : le traitement de l'hémangiome infantile (HAI) compliqué.

Objectifs : Relever les potentiels effets secondaires et mesurer l'efficacité du propranolol dans les cas d'HAI compliqués.

Méthodes : Etude d'observation rétrospective de type séries de cas de 25 patients traités par propranolol à l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola.

Résultats : 25 patients furent soumis à cette thérapie. Le traitement fut arrêté prématurément, pour deux d'entre eux, par crainte parentale d'effets secondaires ; 48 % ont présenté un ou des effets secondaires, tous transitoires et rapidement contrôlés par une réadaptation des dosages.

L'âge moyen d'initiation thérapeutique a été calculé à 4,8 mois. Une réponse nettement favorable a été observée chez 100 % des patients à la première consultation et une réponse totale chez 9 patients, subtotale chez 9 patients, et partielle chez 3 patients en fin de traitement.

Conclusion : Une très nette amélioration chez tous les patients et l'absence de non-répondeur confirment une réelle efficacité du propranolol sur les HAI compliqués. La tolérance étant globalement bonne, nous pouvons donc conclure que le propranolol peut être prescrit en première ligne de traitement dans l'HAI compliqué.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 3-9

ABSTRACT

Background : In 2008, the New England Journal of Medicine reported a new indication for propranolol : treatment of complicated infantile hemangioma (IH). The objective of this study is to identify any adverse events and to measure the efficacy of propranolol in children with complicated IH, through a retrospective, observational, case-series study of 25 patients treated with propranolol at the Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola in Belgium.

Observations : 25 patients were submitted to this therapy. The treatment was stopped prematurely for two of them, by parental fear of side effects and 48 % presented one or more adverse events ; all of which were transient and rapidly controlled by adjusting the doses administered.

Mean age at the start of treatment was 4,8 months. A clearly favorable response was observed in 100 % of patients at their first visit after treatment initiation ; a total response was seen in 9 patients, with subtotal and partial responses observed in 9 and 3 patients, respectively, by the end of treatment.

Conclusion : The real efficacy of propranolol for complicated IH was confirmed by the clearly evident improvement observed in all patients and the absence of non-responders. As global tolerance was also good, propranolol can therefore be considered to be an appropriate first-line treatment for complicated IH.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 3-9

Key words : hemangioma and infantile, children and propranolol

INTRODUCTION

L'hémangiome infantile est la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente de l'enfance avec une prévalence de 5 à 10 % chez les nourrissons¹⁻³. Prédominant chez les Européens et les filles (*ratio* 3/1), il apparaît plus fréquemment en cas de grossesse multiple, compliquée ou à un âge avancé³, de faible poids de naissance, de prématurité et en cas de lésions placentaires²... Il est d'apparition sporadique mais quelques rares cas héréditaires ont été rapportés dans la littérature³. Solitaire dans 80 % des cas et de localisation préférentielle au niveau de la tête et du cou (60 %)⁴, il connaît une évolution tout à fait caractéristique en trois phases : une phase de prolifération précoce vers 6 à 8 mois, une phase de latence vers la fin de la première année de vie et une phase de régression spontanée en moyenne vers l'âge de 5 et 7 ans¹. Malgré une régression spontanée dans 90 % des cas, certains sujets atteints d'hémangiome infantile nécessitent une intervention thérapeutique en raison de complications ou de formes graves, altérant le pronostic fonctionnel et vital.

A cet effet, une grande variété de traitements ont été utilisés historiquement dont certains sont toujours d'actualité tels que les corticostéroïdes, les interférons α (2α et 2β), la vincristine, l'imiquimod et la bléomycine⁵. Leur utilisation fut cependant limitée à cause de leurs multiples effets secondaires. Le laser a été utilisé de façon anecdotique et la chirurgie (excision, cryothérapie) est encore utilisée pour certains cas ne répondant pas aux autres lignes de traitement ou pour des cas à finalité esthétique⁵. Le traitement " *gold standard* " consistait jusque-là à administrer des corticostéroïdes. Un " nouveau " traitement, le propranolol fut découvert par hasard et rapporté dans la littérature pour la première fois par Léauté-Labrèze *et al.*⁶ en 2008. Depuis, de nombreuses études (avec un essai contrôlé randomisé publié en 2011⁷) ont essayé de confirmer cette efficacité et de démontrer le mécanisme d'action du propranolol sur les HAI. La majorité d'entre elles a mis en évidence une efficacité nettement supérieure aux autres types de traitements et une tolérance globalement bonne. Ainsi, par cette étude rétrospective de type séries de cas, nous tenons également à pouvoir démontrer l'efficacité du propranolol sur les cas d'HAI compliqués et relever les potentiels effets secondaires.

METHODES

Il s'agit d'une étude d'observation per-protocole rétrospective, de type séries de cas, à but descriptif et évaluatif, menée dans le Service de Dermatologie à l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (H.U.D.E.R.F.). Les 25 patients inclus dans l'étude sont ceux traités par propranolol pour un hémangiome infantile compliqué pendant la période s'étendant du 3 mai 2009 au 31 mars 2012. Tous les patients repris dans l'étude étaient des nourrissons âgés d'au moins 1 mois, présentant un ou plusieurs hémangiome(s) d'au moins 1 centimètre de diamètre, multiple et/ou ulcéré

et/ou de localisation péri-orificielle ainsi que ceux ayant présenté un échec à la corticothérapie.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire, une malformation congénitale grave, de l'asthme, une dysplasie bronchopulmonaire et une bronchiolite avaient été exclus du traitement par propranolol soit en raison d'une contre-indication au traitement soit pour éviter le dérèglement d'une pathologie cardiaque existante.

La réponse au traitement avait été principalement évaluée sur base de critères de jugement figurant dans les dossiers et établis comme suit :

Critère de jugement primaire :

- Proportion de changement de l'épaisseur de l'HAI mesurée par écho-doppler avant et après le traitement (\pm à 1 mois).

Critères de jugement secondaires :

- Proportion de changement de la taille de l'HAI objectivée cliniquement et par photographie avant le traitement et durant le suivi.
- Suivi du traitement.
- Tolérance au traitement (fréquence cardiaque, tension artérielle, biologie).

L'accord du comité d'éthique de l'H.U.D.E.R.F. (cf. annexe : protocole de recherche) et le consentement oral des parents ont été obtenus avant la consultation des dossiers et des photographies des patients. De plus, des entretiens téléphoniques ont été effectués avec les parents afin de récolter des informations complémentaires et de prendre leur avis concernant le traitement. Le tableau 1 reprend les données des 25 patients.

RESULTATS

Dans tous les dossiers de patients, on remarque que l'initiation du traitement a été précédée d'un bilan pré-thérapeutique comprenant un examen cardiaque systématique de base (pouls, tension artérielle, électrocardiogramme, échographie cardiaque) afin d'exclure une pathologie cardiaque contre-indiquant le traitement par propranolol, ainsi qu'une écho-doppler de(s) lésion(s) et un consentement oral, éclairé des parents ou des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale.

On remarque aussi que le traitement a été initié en ambulatoire pour tous les patients et à une dose progressive. En effet, une dose initiale de 1 mg/kg/j était administrée pendant 3 jours, dose qui, en l'absence d'effets secondaires, était augmentée à 2 mg/kg/j pendant les 3 jours suivants, pour atteindre enfin une dose connue pour être efficace dans la littérature^{8,9} de 3 mg/kg/j à partir du 7^e jour (en 3 prises).

Dans les dossiers de patients analysés, on note que le traitement fut arrêté prématurément pour 2 patients par crainte parentale d'effets secondaires et qu'un patient a été perdu de vue lors du suivi.

Tableau 1 : Données des 25 patients sous propranolol pour leur HAI compliqué (abréviations voir page 6).

Patient No	Sexe	PN	FdR_ GRSS	Atcd fam d'HAI	Age d'initiation propranolol (mois)	Cortico Tt Préalable	Localisation	Type	Ulcération	ES	Réponse 1 ^e consult. (J8)	Réponse en fin de Tt	Efficacité perception parents
1	F	N	Oui	Non	19	Oui	Multiples	Mx-S	Oui	Oui	B	ST	Très favorable
2	F	N	Oui	Non	9	Non	Membre supérieur	Mx	Oui	Oui	B	ST	Très favorable
3	F	N	Non	Non	5	Non	Multiples	Sc	Non	Oui	B	T	Très favorable
4	F	N	Oui	Non	4	Non	Joue et péri-oculaire	Mx	Non	Oui	B	T	Très favorable
5	F	N	Non	Non	2,5	Non	Multiples	Mx-S	Non	Non	B	ST	Très favorable
6	F	N	Non	Oui	7	Non	Multiples	Mx	Oui	Non	B	T	Très favorable
7	F	N	Non	Oui	6	Non	Multiples	S	Non	Non	B	NC	Très favorable
8	F	N	Non	Oui	3	Non	Génitale	Mx	Oui	Oui	B	ST	Très favorable
9	F	N	Oui	Non	4	Non	Péri-ocul. et pré-auric.	S	Non	Non	B	T	Très favorable
10	F	N	Oui	Oui	2	Oui	Péri-oculaire	Mx	Non	Oui	B	T	Favorable
11	F	N	Non	Non	4	Non	Labiale	Mx	Non	Oui	B	ST	Très favorable
12	F	N	Oui	Non	3,5	Non	Nasale	Mx	Non	Non	B	T	Favorable
13	F	N	Non	Non	5	Non	Péri-oculaire	NC	Non	Non	B	P	Favorable
14	F	NC	Oui	Oui	5	Non	Multiples	S	Oui	Non	NC	A	NC
15	F	N	Non	Oui	3,5	Non	Multiples	S	Non	Non	B	ST	Très favorable
16	F	NC	NC	Non	7	Non	Front et cuir chevelu	Mx	Oui	Oui	B	A	Mécontent
17	F	N	Oui	Non	9	Non	Péri-oculaire	Mx	Non	Non	B	T	Très favorable
18	F	N	Non	Non	6	Non	Péri-oculaire	Mx	Non	Oui	B	T	Très favorable
19	M	N	Oui	Oui	3,5	Non	Pré-auriculaire	Mx	Non	Non	B	T	Très favorable
20	M	AN	Oui	Non	1	Non	Multiples	S	Oui	Oui	B	ST	Très favorable
21	M	NC	NC	Non	4,5	Oui	Péri-ocul. et péri-buccal	Mx	Non	Non	B	ST	NC
22	M	N	Non	Non	1,5	Non	Péri-oculaire	Mx	Non	Oui	B	ST	Très favorable
23	M	N	Non	Oui	1,5	Non	Pré-auriculaire	Mx	Non	Oui	B	P	Très favorable
24	M	NC	NC	Non	1	Non	Joue	Mx	Oui	Non	B	P	Très favorable
25	M	N	Non	Non	3,5	Non	Labiale	Mx	Non	Non	B	A	Favorable

Tableau 1 : suite.

F = féminin ; M = masculin ; PN : poids de naissance (N : normal, AN : anormal, NC : non connu) ; FdR_GRSS = facteur de risque pendant la grossesse ; Atcd fam d'HAI = Antécédent familial d'hémangiome infantile ; CorticoTt = corticothérapie ; ES = effets secondaires ; Type de lésion : Mx = mixte, S = superficielle, Sc = sous-cutanée, NC = non connu.
Réponse lors de la 1^{re} consultation (\pm 8^e jour) : B = bon répondeur, M = mauvais répondeur.
Réponse en fin de traitement : ST = subtotale, T = totale, P = partielle, A = abandon lors du suivi.

Parmi les 25 patients, 18 (72 %) sont de sexe féminin, 10 (45 %) présentent des facteurs de risque durant leur période de gestation : décollement placentaire, grossesse sous corticothérapie, grossesses multiples, prématurité et faible poids de naissance.

Les indications de traitements ont été respectées pour tous les patients, à savoir : hémangiomes multiples (N = 8, 32 %) et/ou ulcérés (N = 8, 32 %) et/ou de localisation péri-orificielle mettant en danger les fonctions vitales. En effet, une occlusion oculaire, partielle ou complète (N = 8, 32 %), une déformation de la région péribuccale (N = 3, 12 %), une occlusion quasi complète du conduit auditif externe (N = 2, 8 %) et une atteinte de la pyramide nasale (N = 1, 4 %) ont été observées.

L'âge moyen d'initiation thérapeutique a été calculé à 4,8 mois. 11 patients ont reçu le traitement avant 4 mois d'âge, 11 patients entre 4 et 9 mois alors que seulement 3 patients ont bénéficié du traitement après 9 mois d'âge.

Les localisations des hémangiomes infantiles sont dans 60 % des cas (N = 15) la tête et le cou. Pour 32 % (N = 8) des cas, il s'agit de localisations multiples. Dans 4 % (N = 1) des cas, l'hémangiome infantile se situe en région génitale ou au niveau d'un membre supérieur.

Sur les 25 patients, 28 % des cas (N = 7) présentent des antécédents familiaux d'HAI. Deux sœurs sont reprises parmi les 25 patients traités (tableau 1 : lignes 6 et 7). Un cas de jumeaux dizygotes atteints est également décrit (tableau 1 : ligne 10).

Le traitement venait d'être commencé chez une patiente et était quasi terminé chez 18 autres. Et à l'exception de 3 patients traités préalablement par corticostéroïdes, le propranolol avait été instauré en première intention chez tous les patients avec un cas d'association propranolol-corticostéroïde. L'initiation et l'arrêt du traitement ont été progressifs et une dose efficace de 2-3 mg/kg/j a été atteinte chez tous les patients. Cependant, pour un patient, à cause de sa faible réponse au traitement, une dose de 7,5 mg/kg/j a été atteinte au fil des trois années de traitement, toujours sur avis cardio-pédiatrique et avec un consentement oral des parents refusant la proposition d'association de corticostéroïde au traitement. La tolérance étant très bonne, une régression lente mais

manifeste avait été notée.

A côté de cela, parmi les 6 patients au terme de leur cure, 3 cas ont nécessité une deuxième cure pour cause de rechute. Chez ces patients, un arrêt prématuré du traitement, c'est-à-dire avant la fin de la phase de croissance de l'HAI (minimum 1 an) avait été noté.

La réponse au traitement a été analysée chez 21 cas seulement (pour cause d'abandon ou de traitement récent) lors de la première consultation (\pm 8^e jour) et en fin de traitement (minimum 1 an). Durant le suivi, un arrêt de la croissance de la lésion a été observé chez 100 % des patients à la première consultation. Une diminution de taille a été objectivée lors de chaque consultation mais à une vitesse variable pour chaque enfant. En fin de traitement, 9 cas (N = 21, 43 %) étaient classés " répondeur total " avec disparition de la lésion (figure 1), 9 cas (N = 21, 43 %) " répondeur subtotal " avec ramollissement, blanchissement quasi complet (figure 2), et seulement 3 cas (N = 21, 14 %) " répondeur partiel " présentant un blanchissement et une régression partielle (figure 3). Aucun cas de " non-répondeur " n'a été rapporté.

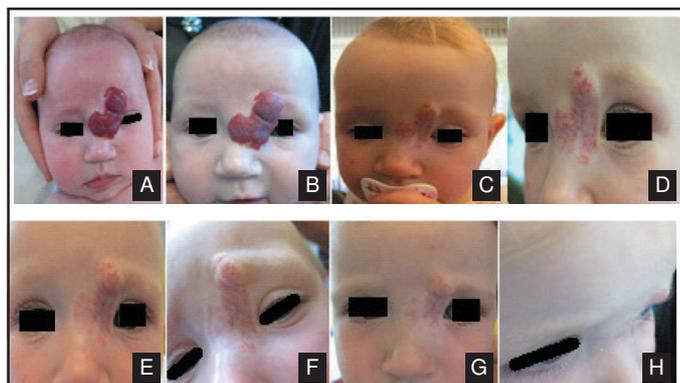


Figure 1 : Evolution des hémangiomes infantiles après \pm 1 an de traitement. Répondeur total.

HAI mixte et compliqué (occlusion partielle de la fente palpébrale gauche) avec risque d'amblyopie.

A, B : Initiation de traitement à 3 mois (dose progressive J1-J6). C, D : A 8 mois de traitement : régression, aplatissement et diminution spectaculaire de la taille de la lésion. E, F, G, H : A 19 mois de traitement : disparition totale de la composante superficielle et quasi totale de la composante profonde de l'HAI mixte.



Figure 2 : Evolution des hémangiomes infantiles après \pm 1 an de traitement. Répondeur subtotal.

HAI mixte du menton de 3-4 cm de diamètre.

A : Initiation de traitement à 4,5 mois (dose progressive J1-J6). B : A 8 mois de traitement : ramollissement, blanchissement et diminution de taille de l'HAI. C : A 19 mois de traitement : ramollissement et blanchissement lentement progressive. Régression lente de la composante profonde de l'HAI.



Figure 3 : Evolution des hémangiomes infantiles après ± 1 an de traitement. Répondeur partiel.

HAI mixte du flanc postérieur droit de 8-9 cm de diamètre.
 A : Initiation de traitement à 4 mois d'âge (dose progressive J1-J6). B : A 2 mois de traitement : ramollissement de l'HAI avec blanchissement. C : A 8 mois de traitement) : blanchissement et aplatissement de la lésion. D : A 19 mois de traitement : blanchissement et régression partielle.

Sur les 25 patients traités, 48 % (N = 12) ont présenté un ou des effet(s) secondaire(s) (ES) tels qu'une bradycardie asymptomatique, une perte de poids transitoire, une nervosité, des cauchemars, une constipation et une perte d'appétit non quotidienne, un cas de secousses horizontales de la tête lors de l'augmentation du dosage, une augmentation transitoire des enzymes hépatiques, une hypoglycémie, une hypoamylasémie (tableau 2).

Tableau 2 : Les effets secondaires observés chez les cas traités à l'H.U.D.E.R.F.

Effets secondaires	Nombre de patients
Augmentation transitoire des enzymes hépatiques	6
Perte d'appétit, perte de poids transitoire	3
Cauchemars	1
Nervosité	1
Hypoglycémie	1
Bradycardie	1
Hypoamylasémie	1
Secousses horizontales de la tête	1
Constipation	1

3 cas de bronchiolite et 3 cas de gastroentérite transitoire ont nécessité un arrêt de traitement pendant une semaine.

Après avis auprès des parents, 18 parents (N = 21, 86 %) affirment avoir une perception très favorable et 3 (N = 21, 14 %) une perception favorable quant à l'efficacité du traitement et l'évolution de l'HAI.

DISCUSSION

Le propranolol, bêtabloquant non cardio-sélectif, prescrit chez le nourrisson depuis plus de 40 ans pour traiter les pathologies cardiaques, connaît depuis 2006 une nouvelle indication dans le monde. En effet, une publication parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2008⁶ rapportait une efficacité du propranolol sur 11 cas d'HAI compliqués. Cette découverte fortuite incita des médecins de différents pays à tester ce traitement sur les HAI compliqués¹⁰. Une multitude d'études rétrospectives, prospectives, multicentriques et un essai contrôlé randomisé⁷ ont été

publiés après cet article princeps⁶ confirmant cette efficacité du traitement sur les HAI compliqués.

De notre étude, nous retenons que les HAI sont, comme le rapporte la littérature, prédominants chez les filles³ et préférentiellement localisés au niveau de la tête et du cou⁴. 10 dossiers rapportaient des facteurs de risque cités dans la littérature mais, parmi les 25 cas, seulement un cas de faible poids de naissance (< 1.500 g) a été noté. Bien entendu, le nombre limité de cas que renferme notre étude nous empêche d'en tirer des conclusions scientifiquement probantes.

N'ayant pas trouvé de notes dans les dossiers concernant l'origine ethnique des patients, nous ne pouvons émettre d'hypothèses quant à la prédominance de ces lésions chez les Européens³.

Comme cas d'HAI héréditaire, 7 cas familiaux d'HAI (N = 25, 28 %) ont été décrits, avec 3 cas d'atteintes de première génération. Ceci dit, le biais quant aux différentes terminologies adoptées par les spécialistes doit être pris en compte.

Les potentiels effets secondaires des bêtabloquants étant une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie⁷, dans notre série de cas, seulement 1 cas de bradycardie asymptomatique et 1 seul cas transitoire d'hypoglycémie ont été rapportés. Nous retenons donc qu'il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs mettant en danger la vie du patient et nécessitant un arrêt immédiat du traitement. De plus, les quelques effets secondaires rapportés ont tous été transitoires et rapidement contrôlés par réadaptation des dosages. Nous conseillons tout de même une étude cardiologique complète avant l'initiation du propranolol suivie d'une surveillance stricte de la tension artérielle et du rythme cardiaque au cours des premiers jours de traitement. Les parents doivent également être prévenus afin d'éviter de longue période de jeûne chez l'enfant.

Contrairement à ce qui est recommandé dans la littérature⁸, les cardio-pédiatres de l'H.U.D.E.R.F. ne jugeaient pas nécessaire d'initier le traitement avec hospitalisation. Toutes les initiations ont donc été faites en ambulatoire et aucun fait mettant en danger la vie de l'enfant n'a été rapporté.

Notre série de cas confirme, en définitive, l'utilité de traiter les cas d'HAI compliqués en phase proliférative par une dose efficace de 2-3 mg/kg/j de propranolol pendant au moins 1 an. En effet, le propranolol montre une très nette efficacité dès la première consultation (± 1 semaine) avec un arrêt de la croissance de la lésion chez 100 % des patients. Cette efficacité est équivalente pour les deux sexes, et ce, indépendamment de l'âge d'initiation du propranolol, de la localisation et du type d'HAI. Nous savons cependant que, pour démontrer l'efficacité d'un traitement, la meilleure méthode est bien entendu la réalisation d'une RCT suivie d'une étude rétrospective cas-témoins.

Notre étude consistant en une analyse rétrospective de type série de cas, avec un nombre limité de patients, est une méthode de faible niveau de preuve. Par contre, ce qui augmente notre qualité méthodologique, c'est la réponse rapide au propranolol (\pm 1 semaine) des patients traités car la régression spontanée de ce type de tumeur est lente (= équivalent des témoins).

Bien que le prednisone soit jusque-là le traitement " *gold standard* " des HAI compliqués, plusieurs études^{11,12} ont démontré une efficacité nettement supérieure du propranolol par rapport au prednisone tant cliniquement que du point de vue de la tolérance au traitement ou de celui de la rentabilité. Nous pensons donc que le propranolol est une alternative au traitement par corticostéroïde, tout particulièrement en cas d'échec au traitement.

CONCLUSION

Par sa sécurité et son efficacité, le propranolol peut être proposé en première ligne de traitement pour les HAI compliqués en phase proliférative. Sera recommandée alors une initiation du traitement en ambulatoire, à dose progressive pendant les premiers jours et à dose efficace de 2-3 mg/kg/j durant au moins un an.

Compte tenu de l'âge précoce des enfants, pour une prise en charge optimale, nous conseillons un bilan pré-thérapeutique et une surveillance stricte des paramètres vitaux en début de traitement.

Une autorisation de mise sur le marché du propranolol pour cette indication a été délivrée en mars 2014 aux USA et en mai 2014 en Europe¹³. Nous espérons par ce travail avoir apporté une information pertinente sur les cas d'HAI compliqués traités en Belgique. Plusieurs RCT et études rétrospectives cas-témoins sont encore nécessaires pour établir la dose optimale et la durée du traitement. Ceci dit, d'autres études apportant une information claire sur les différentes terminologies adoptées (souvent sources de confusion) ainsi que des études épidémiologiques sur les prévalences et incidences des hémangiomes infantiles devraient être réalisées afin de juger du pourcentage de sujets susceptibles d'être bénéficiaires de ce traitement.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Metry Denise W : UptoDate : 2012. http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-complications-of-infantile-hemangiomas?source=search_result&search=hemangioma+infantile%60&selectedTitle=1%7E145 consulté en Février 2012
2. Ziemmermann AP, Wiegand S, Werner JA *et al.* : Propranolol therapy for infantile haemangiomas : review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010 ; 74 : 338-42
3. Mazereeuw Hautier J : Quand demander des examens complémentaires devant un " angiome " ? *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2007 ; 10 : 306-13
4. Antanya J : Richard Metscape : 2012 <http://emedicine.medscape.com/article/1083849-overview> (consulté le 11 mars 2012)
5. Leonardi-Bee J, Betta K, O'Brien C *et al.* : Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2011, Issue 5 Art.
6. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T *et al.* : Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008 ; 3580 : 2649-51
7. Hogeling M, Adams S, Wargon O : A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011 ; 128 : 259-66
8. Weibel L : Propranolol : un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles. *Forum Med Suisse* 2009 ; 9 : 571-3
9. Schupp CJ : Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma : dosage, duration, adverse, effects, and outcome. *Pediatr Dermatol* 2011 ; 28 : 640-4
10. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S : More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2846-7
11. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J *et al.* : Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas : a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 2011 ; 28 : 649-54
12. Price JC, Lattouf C, Baum B *et al.* : Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangioma A Multicenter Retrospective Analysis. *Arch Dermatol* 2011 ; 147 : 1371-6
13. Revue de presse : Traitement des hémangiomes infantiles : Hemangeol® reçoit l'autorisation de mise sur le marché aux USA. <http://www.informationhospitaliere.com/actualite-22833-traitement-hemangiomes-infantiles-hemangeol-recoit-l-autorisation-mise-marche-usa.html> (consulté le 27 mars 2014)

Correspondance et tirés à part :

L. YILMAZ
Boulevard Léopold II 157
1080 Bruxelles
E-mail : leyla.yilmaz@ulb.ac.be

Travail reçu le 21 août 2013 ; accepté dans sa version définitive le 16 décembre 2014.

Annexe : Protocole de l'étude approuvé par le comité d'éthique de l'H.U.D.E.R.F.

Promoteur	Dr Dangoisse Chantal
Co-promoteur	Dr Semaille Pascal
Investigateur	Etudiante 4 ^e master : Yilmaz Leyla
Titre	Hémangiome infantile du nourrisson et propranolol : une révolution thérapeutique. Etude d'observation rétrospective : série de cas.
Justification/ Contexte	Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs vasculaires bénignes rencontrées chez 5-10 % des nourrissons, représentant ainsi la plus commune des tumeurs infantiles bénignes. Ils régressent toujours spontanément, en moyenne en 5 à 7 ans. Cependant, certains nécessitent une intervention plus importante en raison des complications telles que des ulcérations avec saignement et infection, risque d'altération d'une fonction ou d'une structure et risque d'atteinte du pronostic vital. Alors que le traitement " <i>gold standard</i> " de ces hémangiomes consistait en corticostéroïdes, un nouveau traitement a été découvert en 2006 et rapporté dans la littérature pour la première fois dans le <i>New England</i> , en 2008 : le propranolol. A cet article princeps, feront suite de nombreuses études confirmant l'efficacité de ce traitement et essayant de comprendre son mécanisme d'action sur les HAI.
Objectifs	Le but de ce travail est de relever les potentiels effets secondaires et de mesurer l'efficacité du propranolol sur les HAI.
Schéma de l'étude	Etude d'observation rétrospective : série de cas. Les enfants présentant des HAI compliqués, traités par propranolol ont été inclus dans l'étude.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Enfants nés à terme ou prématurés, âgés d'au moins 1 mois.- Enfants présentant un ou plusieurs hémangiome(s) d'au moins 1 centimètre de diamètre.- Enfants présentant un ou plusieurs hémangiome(s) ayant présenté un échec à la corticothérapie.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none">- Pathologie cardiaque (trouble du rythme, insuffisance cardiaque, malformation cardiaque, hypo ou hypertension artérielle).- Asthme, dysplasie bronchopulmonaire, bronchiolite.- Syndrome de Raynaud et/ou trouble sévère de la circulation périphérique.- Malformation congénitale grave.
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none">- Primaire : Proportion de changement de l'épaisseur de l'HAI mesuré par écho-doppler avant et après le traitement (\pm à 1 mois).- Secondaires :<ul style="list-style-type: none">- Proportion de changement de la taille de l'HAI objectivée cliniquement et par photographie avant le traitement et durant le suivi.- Suivi du traitement.- Tolérance du traitement (RC, TA et biologie).
Durée d'inclusion	03/05/2009-31/03/2012
Nombre prévu de centre	1 centre : Service de Dermatologie pédiatrique de l'H.U.D.E.R.F.
Retombées attendues	Cette lésion souvent impressionnante, étant la plus fréquente des tumeurs bénignes de l'enfant, et sa prise en charge étant pluridisciplinaire (médecins généralistes (+ ONE), pédiatres, dermatologues), une étude visant à mieux expliciter les anomalies vasculaires peut être intéressante. Aucune recherche concernant les HAI n'étant, jusqu'à présent, publiée en Belgique, ce travail permettra en plus de son rôle informatif, une meilleure connaissance des cas d'HAI traités en première intention par propranolol, en Belgique. L'octroi de licence pour cette indication étant toujours en attente par l' <i>European Medicine Agency</i> , notre étude constituera également un appui à l'obtention de cette licence.