

Propranolol – un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles

Lisa Weibel, Zurich¹⁾

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Avec une prévalence de 10% durant la première année de vie, les hémangiomes ne sont pas seulement les tumeurs vasculaires les plus fréquentes, mais les tumeurs les plus fréquentes tout court durant l'enfance¹⁾. La croissance des hémangiomes est caractéristique: 1. invisibles à la naissance; 2. phase de prolifération à partir de 2–6 semaines avec croissance rapide pendant 3–9 mois; 3. phase plateau et 4. régression spontanée à partir de la deuxième année environ durant plusieurs années²⁾. Malgré cette évolution spontanément favorable, certains hémangiomes infantiles peuvent occasionner des préjudices fonctionnels et esthétiques importants. Jusqu'il y a peu de temps, les corticostéroïdes par voie systémique étaient le traitement de premier choix pour les hémangiomes à problème. D'autres options sont les corticostéroïdes topiques ou intralésionnels, l'imiquimod, l'interféron α , la vincristine, la cryothérapie, le laser et l'excision chirurgicale. Ces traitements ont pourtant des limites en raison des risques potentiels et en partie par le manque d'évidence de leur efficacité¹⁾.

La découverte du propranolol pour le traitement des hémangiomes

Le 12 juin 2008 Léauté-Labrèze et al., de la Clinique pédiatrique de Bordeaux, publient en première, dans le *New England*

*Journal of Medicine*³⁾, leurs observations concernant le traitement d'hémangiomes complexes chez 11 nourrissons avec propranolol, un β -bloquant non-sélectif. C'est une observation fortuite qui a incité les auteurs à tester le traitement des hémangiomes par propranolol. Un bébé avait été traité par corticostéroïdes pour un hémangiome volumineux du nez. La croissance de l'hémangiome s'était stabilisée, mais l'enfant développa une cardiomyopathie obstructive nécessitant l'introduction du β -bloquant propranolol dès l'âge de 4 mois. Dans les jours suivant le début de ce traitement, on observa un pâlissement rapide et une diminution du volume de l'hémangiome. Jusqu'au moment de l'arrêt du traitement par propranolol à l'âge de 14 mois, l'hémangiome avait pratiquement disparu. Après avoir observé un même effet chez un deuxième enfant, les auteurs ont traité par propranolol (2 mg/kg/jour) 9 autres enfants avec des hémangiomes problématiques. Dans tous les cas, les hémangiomes ont pâli dans les 24 heures et diminué de volume dans les mois suivant le début du traitement.

Comment expliquer l'effet du propranolol?

Le mécanisme d'action du propranolol sur l'hémangiome infantile n'est jusqu'ici pas clair. Les hémangiomes sont un amas complexe de cellules endothéliales clonales en association avec des péricytes, des cellules dendritiques et des mastocytes¹⁾. On ne sait que peu de choses sur les régulateurs de la prolifération et de l'involution des hémangiomes. Durant la phase de croissance, l'angiogénèse est stimulée par le *basic fibroblast growth factor* (bFGF) et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Dans cette phase de prolifération, l'histologie montre une division cellulaire endothéliale et interstitielle active; lors de la phase involutive par contre on note une apoptose de ces groupes de cellules¹⁾. On peut envisager les explications suivantes pour l'effet du propranolol sur les hémangiomes infantiles: a) vasoconstriction

1) pour le **Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood*** et le **Swiss Group for Pediatric Dermatology****

* **Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood:** T. Berberich, Bâle; D. Cholewa, Bern; P. Esslinger, Lucerne, J. Hohlfeld, Lausanne, D. Klima-Lange, St. Gall; G. La Scala, Genève, K. Scherer, Bâle, C. Schiestl, Zurich; L. Weibel, Zurich

** **Swiss Group for Pediatric Dermatology:** A-M. Calza, Genève; S. Christen-Zaech, Lausanne; D. Hohl, Lausanne; J. Izakovic, Bâle; K. Kernland, Berne; M. Lacour, Genève; L. Weibel, Zurich



Fig. 1: Nourrisson de 3.5 mois avec un volumineux hémangiome segmentaire de la joue et de la région infra-orbitale droites avant traitement par propranolol. On constate la tuméfaction de la paupière inférieure entraînant un rétrécissement de la fente oculaire et le risque d'une limitation de l'axe visuel.

(les hémangiomes deviennent rapidement pâles et mous); b) expression réduite des gènes *VEGF* et *bFGF* par une régulation à la baisse du *RAF-mitogen-activated protein kinase pathway* (ce qui expliquerait la réduction du volume de l'hémangiome); c) induction de l'apoptose des cellules endothéliales des capillaires³.

Que savons-nous actuellement de l'utilisation du propranolol pour le traitement des hémangiomes?

Les résultats sensationnels comparative-ment aux autres traitements ont eu, mondialement, un large écho. Un grand nombre de centres internationaux spécialisés dans le traitement d'anomalies vasculaires de l'enfant ont, depuis, adopté avec succès le propranolol pour le traitement des hémangiomes problématiques. Les publications sont à ce jour encore rares. En Italie, Bonifazi et al. ont décrit récemment 5 enfants âgés de 8 à 12 semaines traités pour un hémangiome et confirment l'effet favorable du propranolol⁴. Le groupe français de Bigorre et al. a présenté, au 17th International Workshop on Vascular Anomalies en juin 2008 à Boston, 4 enfants dont l'hémangiome a rapidement régressé suite au traitement avec le β -bloquant sélectif Acebutolol⁵. Dans le cadre du même congrès, Léauté-Labrèze et al. ont présenté 32 enfants qui ont tous connu une rapide involution de leur hémangiome sous propranolol⁶. Les communications personnelles d'un grand nombre d'experts internationaux en dermatologie pédiatrique confirment ces observations; pour beau-



Fig. 2: 6 semaines après début du traitement avec propranolol 2 mg/kg/jour on constate un net palissement et une diminution du volume de l'hémangiome ainsi qu'une fente palpébrale normalement ouverte et symétrique.

(Patient du Dr C. Schiestl, Zurich)

coup de centres, le propranolol est le traitement de premier choix pour le traitement des hémangiomes infantiles complexes. Depuis la publication de ces données, en Suisse aussi plusieurs enfants avec des hémangiomes problématiques ont été traités avec succès par propranolol; nous avons à ce jour connaissance de 21 cas (exemple: figures 1 et 2). Les connaissances actuelles se limitent aux hémangiomes en phase de prolifération et l'effet d'une utilisation plus tardive (âge > 1 an) n'est pas connu. Il faut aussi savoir qu'il n'existe, à ce jour, pas d'étude contrôlée concernant l'utilisation du propranolol. On peut pourtant s'attendre à la publication de nouvelles données sur l'efficacité et la tolérance des β -bloquants dans le traitement des hémangiomes.

Est-ce que l'utilisation de propranolol pour le traitement des hémangiomes est sûre?

Les effets indésirables mentionnés par Léauté-Labrèze et al. au 17th International Workshop on Vascular Anomalies étaient tous rares, peu importants et passagers. Chez un des 32 enfants apparût une hypotension artérielle légère, dans un cas une acrocyanose et dans un autre une respiration obstructive⁶. Les données répertoriées en Suisse concernant les effets secondaires de propranolol chez des nourrissons avec des hémangiomes sont très positives: il n'a fallu interrompre aucun traitement en raison d'un effet indésirable. Les β -bloquants sont utilisés chez le nourrisson depuis plus de 40 ans sans qu'on ait observé des

complications mettant la vie de l'enfant en danger ou des maladies cardiovasculaires potentiellement dangereuses⁷. Les effets indésirables possibles des β -bloquants sont bien connus, notamment la bradycardie transitoire et l'hypotension artérielle, raison pour laquelle une surveillance étroite est indiquée en début de traitement. Le bronchospasme ne s'observe en principe que chez l'enfant ayant une hyperréactivité bronchique préexistante, l'anamnèse est donc importante. Les β -bloquants inhibent la lipolyse, la glycogénolyse et la gluconogénèse et prédisposent donc à l'hypoglycémie; leur utilisation sera par conséquent évitée durant les deux premières semaines de vie⁸.

Recommandations actuelles pour le traitement d'hémangiomes problématiques avec propranolol

L'indication au traitement par β -bloquants devrait être posée par un centre spécialisé dans les traitements des hémangiomes de l'enfant, afin d'obtenir un diagnostic et une indication précis pour le traitement par le propranolol. Sont à exclure les diagnostics différentiels de l'hémangiome infantile: malformations vasculaires (particulièrement les malformations veineuses, lymphatiques et capillaires), d'autres tumeurs vasculaires de l'enfant (hémangioendothéliome kaposiforme, «tufted angioma», granulome pyogénique), tumeurs malignes (rhabdomyosarcome, fibromyosarcome), gliome nasal et kyste dermoïde². Les hémangiomes congénitaux aussi devraient être différenciés, car ils présentent des particularités histologiques et biologiques différentes des hémangiomes infantiles. Il n'y a à ce jour aucune expérience concernant le traitement de l'hémangiome congénital par propranolol. En présence d'un hémangiome segmentaire de la tête il convient d'exclure un syndrome de PHACES (*posterior fossa malformations, hemangioma of the face/head, arterial anomalies, cardiac anomalies, eye anomalies, sternal defects*)².

Le simple fait de disposer du propranolol ne devrait pas amener à un élargissement des indications de traitement. La plupart des hémangiomes infantiles ne posent pas de problèmes et seulement environ 10% (surtout lésions de la tête) nécessitent un traitement spécifique.

L'utilisation de propranolol pour les hémangiomes est encore un traitement off-label, ce qui exige une information adéquate. Conformément aux données publiées, le consensus de l'*International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)* et les recommandations des cardiologues pédiatriques, nous proposons actuellement les guidelines suivants pour le traitement des hémangiomes infantiles en Suisse^{3), 4), 6), 9)}:

1. Indications

- Hémangiomes volumineux du visage
- Hémangiomes avec localisation problématique (yeux, nez, lèvres, oreilles, région génitale)
- Hémangiomes segmentaires volumineux du thorax et des extrémités

2. Début du traitement

- Aussi tôt que possible durant la phase de prolifération

3. Contre-indications

- Prématurés avant l'âge correspondant au terme calculé
- Nouveaux-nés durant les 2 premières semaines de vie
- Malformations cardiaques congénitales avec contre-indication aux β -bloquants
- Nourrissons avec épisodes de bronchite obstructive
- Maladies du système nerveux central
- Fonction rénale réduite

4. Dosage du propranolol

- Le premier jour 1mg/kg/jour en 3 doses
- Dès le deuxième jour 2 mg/kg/jour en 3 doses

5. Surveillance

- Surveillance à l'hôpital pendant les premières 48 heures
- Avant traitement: mesure de fréquence cardiaque et de la tension artérielle aux quatre membres, ECG 12 dérives et échographie cardiaque, fonctions rénales et glycémie
- Durant les 2 premiers jours: monitoring ECG pendant le sommeil et 1 heure après administration du propranolol, tension artérielle 3 x/jour, contrôles de la glycémie si facteurs de risque supplémentaires
- Avant la sortie de l'hôpital: ECG 12 dérives
- Après la sortie: fréquence cardiaque et tension artérielle après 1 et 4 semaines, ensuite toutes les 8 semaines

6. Durée du traitement

- Selon l'âge de l'enfant et l'évolution 4–8 mois. Une réduction progressive de la dose n'est pas nécessaire.

Ces directives s'orientent aux données actuelles, encore limitées, concernant l'utilisation du propranolol pour le traitement des hémangiomes infantiles. De nouvelles données nécessiteront une adaptation de ces guidelines.

Références:

Voir texte allemand.

Correspondance:

Dr Lisa Weibel,
FMH médecine de l'enfant et de l'adolescent
FMH dermatologie et vénérologie
(en formation postgrade)
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31, 8091 Zürich
lisa.weibel@usz.ch
et
Kinderspital Zürich
8032 Zürich
lisa.weibel@kispi.uzh.ch