

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

***PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES HEMANGIOMES
INFANTILES PAR LES BETABLOQUEURS***

Présenté par :

Rbibess Fatima Zohra

Chebbab Nouria

Soutenu le 03/07/2017

Le Jury

Président :

Pr. O. Boudghane Stambouli

Chef de service de Dermatologie CHU Tlemcen

Membres :

Dr. F. Moussaoui

Maitre-Assistant en Cardiologie CHU Tlemcen

Dr. N. Borsali

Maitre-Assistant en Pharmacologie CHU Tlemcen

Dr. A. Kaddour

Maitre-Assistant en Pédiatrie CHU Tlemcen

Encadreur :

Dr. Z. Himeur

Maitre-Assistante en Dermatologie CHU Tlemcen

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir accordé la foi et la force pour pouvoir réaliser ce travail et l'achever à terme.

Nos remerciements s'adressent tout d'abord à **Dr. Z. HIMEUR**, maître assistante en dermatologie et notre directrice de mémoire, de nous avoir soutenu et encouragé dans les moments les plus difficiles de ce travail et grâce à son excellent encadrement, pour le temps passé à la relecture attentive jour et nuit et même durant les week-ends et à ses conseils judicieux dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, notre encadreur, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

Nous adressons nos sincères remerciements à **Pr. O .BOUDGHENE STAMBOULI**, professeur en dermatologie, d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire ainsi tous les membres de jury.

Que **Dr. N. BORSALI**, maître assistant en pharmacologie, et trouve ici l'expression de nos vifs remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.

Que **Dr. A. KADDOUR**, maître assistant en pédiatrie trouve ici l'expression de nos vifs remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.

Que **Dr. F. MOUSSAOUI**, maître assistant en cardiologie trouve ici l'expression de nos vifs remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.

Nous remercions très sincèrement **Dr. HNAOUI**, maitre-assistante en épidémiologie, pour son aide et ses conseils.

Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui m'ont aidée à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à ...✍ :

A Mes Très Chers Parents :

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Maman que j'adore.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi Mon père.

A Mes Très Chers Frères et Mes Sœurs :

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni ma gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses encouragements durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.

Je suis très fière de vous, Je vous aime énormément.

A Mes Très Chers Neveu et Nièce :

Ilyass, Ikhllass, Anfale, Youness et Mon petit Neveu Ossama

A mon très cher mari :

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Qu'Allah réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma chère belle-mère et mon beau père :

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes chères amies et collègues :

(Nara, Kika, et mon binôme Téma) Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite à toute longue vie pleine de santé et de bonheur et de prospérité.

A toute ma famille : CHEBBAB-BOUIACHE ET AMEUR

Veiller percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect. Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tous au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur aide, leurs encouragements dans les moments difficiles, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices. Que Dieu les accorde longue et heureuse vie auprès de moi.

A mon adorable frère Bourhane eddine et mes sœurs Zineb Imane et Asmaa pour leurs encouragements et leur soutien tout au long de mes études et également pour les bons moments passés et à venir.

La fraternité est à l'abri de toutes les intempéries. Ce travail est le fruit de notre union.

A mes amies (Nara, Kika, Meriem et mon binôme Nour) pour les bons moments partagés. Puisse ce travail être un souvenir pour nous. Que Dieu les protège et réalise leurs vœux.

A mon fiancé pour son infaillible soutien, son support et sa gentillesse. Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A ma cousine Rania, que Dieu te garde et réalise tes vœux.

A toute ma famille en témoignage de ma grande affection et de ma reconnaissance.

A tous mes enseignants et a tous ceux qui m'ont aidé, en témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.

Fatima El-zakraà

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre I : Généralités sur l'hémangiome infantile.....	5
1. Définition	6
2. Classification.....	6
3. Epidémiologie	7
3.1. Incidence.....	7
3.2Facteurs favorisants.....	7
4. Physiopathologie	7
4.1. Caractéristiques cellulaires.....	8
4.2. Facteurs de croissance et d'inhibition de l'angiogenèse.....	8
4.3. Caractéristiques histologiques.....	9
4.4. Hypothèses physiologiques.....	11
5. Clinique.....	12
5.1. Caractéristiques clinique.....	12
5.1.1. Aspects cliniques.....	12
5.1.1.1. Hémangiome cutané.....	12
5.1.1.2. Hémangiome sous-cutané.....	12
5.1.1.3. Hémangiome mixte.....	13
5.1.2. Consistance	13
5.1.3. Taille.....	14
5.1.4. Localisation.....	14
5.2. Cycle évolutif.....	14
5.2.1. La phase de croissance.....	15
5.2.2. la phase de stabilisation.....	15
5.2.3. la phase d'involution.....	15
6. Anomalies structurales associées.....	16
6.1. Le syndrome de PHACE.....	16
6.2. SyndromePELVIS/SACRAL/LUMBAR.....	21
6.3. Hémangiomes cervico-faciaux	21
6.4. Hémangiomes périorbitaires	22

6.5. Hémangiomes multiples	22
6.6. Hémangiomes périnéaux	22
6.7. Hémangiomes sacrés	23
7. Risques et complication.....	24
7.1. Risque vitale.....	24
7.2. Risque fonctionnel.....	24
7.2.1. Hémangiomes palpébraux	24
7.2.2 Hémangiomes labiaux	25
7.2.3 Hémangiomes nasaires.....	26
7.2.4 Hémangiomes de l'oreille.....	26
7.2.5 Hémangiomes pré mammaires.....	26
7.2.6 Hémangiomes infantiles des mains et des pieds.....	27
7.3. Complication locale : L'ulcération.....	27
7.4. Risque esthétique.....	28
8. Diagnostic	29
8.1. Diagnostic d'HI.....	29
8.2. Diagnostics différentiels.....	30
8.2.1 Formes cutanée superficielle.....	30
8.2.1.1. Tumeurs vasculaires bénignes.....	30
8.2.1.2 Malformations vasculaire.....	31
8.2.2 - les formes sous-cutanées.....	31
8.2.2.1. Tumeurs vasculaires bénignes acquises.....	31
8.2.2.2. Tumeurs vasculaires bénignes congénitales	33
8.2.2.3. Autres tumeurs non vasculaires bénignes(DYSRAPHIE)	34
8.2.2.4. Tumeurs malignes.....	36
8.2.2.5. Malformations vasculaires ou cutanées.....	36
Chapitre II : Les traitements des hémangiome infantile par béta-bloquants.....	40
1. Généralités.....	41
1.1- Effets des β -bloquants.....	42
1.1.1-Sur les récepteurs β -1.....	42
1.1.2-Sur les récepteurs β -2.....	42
1.2- Liste de β -bloquants.....	42

1.2.1- β -bloquants cardiosélectifs.....	42
1.2.2- β -bloquants non-cardiosélectifs.....	42
1.2.3- β -bloquants avec activité alpha- bloquante.....	43
1.2.4- β -bloquants avec activité sympathomimétique intrinsèque(ASI).....	43
1.2.5- β -bloquants avec activité stabilisante de membrane(ASM).....	43
2. Les bêta- bloquants utilisés dans le traitement d hémangiome infantile.....	44
2.1- Propranolol.....	44
2.1.1- Renseignements pharmaceutiques.....	44
2.1.2- Formes galéniques.....	44
2.1.2.1- Propranolol 3,75 mg/ml, solution buvable.....	44
2.1.2.2- Propranolol 40 mg, comprimé sécable.....	45
2.1.3- Pharmacocinétique.....	45
2.1.3.1- Chez l'adulte.....	45
2.1.3.2- Population pédiatrique.....	46
2.1.4- Pharmacodynamie.....	46
2.1.5- Les effets secondaires.....	47
2.1.5.1- Effets indésirables fréquents (1-9,9%).....	47
2.1.5.2- Effets indésirables peu fréquents (0,1-0,9%).....	47
2.1.5.3- Effets indésirables rares (0,01-0,09%).....	47
2.1.5.4- Effets indésirables très rares (< 0,01%).....	48
2.1.5.5- Effets indésirables de fréquence inconnue.....	49
2.1.6- Contre-indications du propranolol chez la population pédiatrique.....	49
2.1.7- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.....	50
2.1.7.1- Associations déconseillées.....	50
2.1.7.2- Associations nécessitant des précautions d'emploi.....	50
2.2-Aténolol.....	52
2.3- Timolol Topique.....	53
2.3.1- Mécanismes d'action du timolol.....	53
2.3.2- L'indication du timolol.....	54
2.3.3- Mises en garde et précautions d'emploi.....	54
2.3.4- Posologie.....	54
2.3.5- L'âge du début de traitement.....	54
2.3.6- Efficacité.....	54

2.3.6.1- Effet du timolol sur les HI.....	54
2.3.6.2- Effet du timolol sur les HI ulcérés.....	54
2.3.7- Complications et effets indésirables liés au timolol.....	55
2.3.8- Les facteurs influençant la réponse thérapeutique.....	55
2.3.9- Effet rebond.....	55
3. Les bêtabloquants dans la population pédiatrique.....	56
3.1- Circonstances de découverte.....	56
3.2- Mécanisme d'action du propranolol dans l'hémangiome infantile.....	56
3.3- Indications thérapeutiques du propranolol dans les HI.....	57
3.4- Initiation et bilan pré thérapeutique.....	58
3.5- Surveillance.....	59
3.6- Posologie et mode d'administration du propranolol.....	59
3.7- Durée du traitement.....	60
3.8- Efficacité.....	60
3.9- Tolérance.....	61
3.10- Précautions d'emploi.....	61
3.10.1- Le syndrome PHACES.....	61
3.10.2 : Affections cardiovasculaires.....	62
3.10.3 –Hypoglycémie.....	62
3.10.4- Affections respiratoires.....	62
3.10.5- Insuffisance cardiaque.....	63
3.10.6- Allaitement.....	63
3.10.7- Insuffisance hépatique ou rénale.....	63
3.10.8- Hypersensibilité.....	63
3.10.9- Anesthésie générale.....	63
3.10.10- Hyperkaliémie.....	63
3.10.11- Psoriasis.....	63
3.11- Surdosage.....	64
I. Patients et méthodes.....	66
1-Objectifs.....	67
1.1. L'objectif principal.....	67
1.2. Les objectifs secondaires.....	67

2-Type d'étude.....	67
3-Durée de l'étude.....	67
4-Population.....	67
4.1. Les critères d'inclusion.....	67
4.2. Les critères de non inclusion	67
5-Critère de jugement principal.....	68
6-Critère de jugement secondaire.....	68
7-protocole.....	68
7-1 Collecte des données.....	68
7-1-1 Questionnaire.....	68
7.2.2. Prise des photos.....	68
7-2 Protocole thérapeutique.....	69
8-Traitement des données.....	69
II. Résultats.....	70
1. Description de l'échantillon.....	71
2. Etude des données sociodémographiques.....	71
2.1 Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	71
2.2 Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge.....	71
2.3. Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique.....	72
3. Etude des facteurs de risque.....	72
3.1. Consanguinité.....	72
3.2. Facteurs liés aux patients.....	73
3.2.1. La Répartition de la population d'étude selon Le poids à la naissance.....	73
3.2.2. La Répartition de la population d'étude selon La souffrance néonatale.....	73
3.2.3. La Répartition de la population d'étude selon la réanimation et le traitement médical à la naissance.....	73
3.3. Facteurs liés aux antécédents familiaux.....	73
3.3.1. Chez la mère.....	73
3.3.1.1. Age à l'accouchement.....	73
3.3.1.2. La stérilité avant la grossesse.....	73
3.3.2. Chez les parents.....	74
3.3.2.1. Antécédents médicaux.....	74

3.3.2.2. Antécédents chirurgicaux.....	74
3.3.3. Antécédents familiaux d'hémangiome infantile.....	75
3.4. Facteurs liés au déroulement de grossesse.....	75
3.4.1. La maladie durant la grossesse.....	75
3.4.2. Description des paramètres obstétricaux de la population enquêtée.....	76
3.5. Facteurs liés au déroulement d'accouchement.....	76
3.5.1. La grossesse menée à terme.....	76
3.5.2. L'accouchement.....	77
3.5.3. Présentation céphalique.....	77
4. description des paramètres cliniques d'hémangiome infantile.....	77
4.1. Répartition de la population d'étude selon l'Age d'apparition d'hémangiome infantile.....	77
4.2. Répartition de la population d'étude selon la lésion prémonitoire.....	78
4.3. Répartition de la population d'étude selon le type clinique.....	78
4.4. Répartition de la population d'étude selon le nombre.....	79
4.5. Répartition de la population d'étude selon la taille d'hémangiome infantile.....	79
4.6. Topographie d'hémangiome infantile.....	80
4.6.1. Répartition de la population d'étude selon la localisation corporelle.....	80
4.6.2. Répartition de la population d'étude selon la localisation faciale.....	80
4.7. Répartition de la population d'étude selon la configuration d'hémangiome infantile.....	81
5. Risques et complications d'hémangiome infantile.....	81
5.1. Répartition de la population d'étude selon le risque fonctionnelle.....	81
5.2. Répartition de la population d'étude selon la complication de l'ulcération.....	82
5.3. Répartition de la population d'étude selon le risque esthétique.....	82
5.4 Répartition de la population d'étude selon le risque vital.....	83
6. Répartition de la population d'étude selon la présence d'anomalies associées.....	83
7- Profil thérapeutique.....	83
7.1. Prise en charge thérapeutique.....	83
7.1.1. Répartition de la population d'étude selon le Traitement.....	83
7.1.2. Indication thérapeutique.....	83
7.2. Résultats thérapeutiques.....	84
7.2.1. Effets communs sur tous les hémangiomes.....	84
7.2.1.1. Couleur.....	84

7.2.1.2. Volume.....	84
7.2.2. La réponse thérapeutique.....	85
8. Tolérance-effets secondaires.....	88
9. Effet rebond.....	88
III. Discussion.....	89
1. Discussion de la Méthode.....	90
2. Discussion des données sociodémographiques.....	90
2.1. Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	90
2.2. Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge.....	91
3. Discussion des facteurs de risque.....	92
4. Discussion des paramètres cliniques d'hémangiome infantile.....	93
4.1. Répartition de la population d'étude selon le type clinique.....	93
4.1.1. L'hémangiome tubéreux.....	93
4.1.2. L'hémangiome sous-cutané.....	93
4.1.3. L'hémangiome mixte.....	94
4.2. Répartition de la population d'étude selon le nombre d'hémangiome.....	94
4.3. Répartition de la population d'étude selon la taille d'hémangiome.....	94
4.4. Topographie de l'hémangiome.....	94
4.4.1. Répartition de la population d'étude selon la localisation corporelle.....	94
4.4.2. Répartition de la population d'étude selon la localisation faciale.....	95
4.5. Répartition de la population d'étude selon la configuration de l'hémangiome.....	95
5. Discussion des anomalies associés.....	95
6. Discussion du profil thérapeutique.....	96
6.1. Prise en charge thérapeutique.....	96
6.1.1. Répartition de la population d'étude selon le type de traitement.....	96
6.1.2. Indication thérapeutique.....	96
6.2. Résultats thérapeutiques.....	96
6.2.1. Effets communs sur tous les hémangiomes.....	96
6.2.1.1. Couleur.....	96
6.2.1.2. Volume.....	97
6.2.2. Réponse thérapeutique.....	97
7. Discussion des effets indésirables.....	97

8. Discussion de l'effet rebond.....	98
Conclusion.....	99
Annexe.....	101
Références bibliographiques.....	108

Liste Des Tableaux

Tableau I : Critères diagnostiques du syndrome PHACE.....	17
Tableau II : Anomalies associés au syndrome PHACES.....	20
Tableau III: Principaux diagnostics différentiels des hémangiomes infantiles.....	30
Tableau IV : propriétés pharmacodynamiques des bêtabloquants.....	46
Tableau V : Principales indications de traitement des hémangiomes infantiles.....	58
Tableau VI : répartition de la population d'étude selon l'âge.....	71
Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique.....	72
Tableau VIII : La Répartition de la population d'étude selon Le poids de naissance.....	73
Tableau IX : Répartition des cas selon l'age d'accouchement chez la mère.....	73
Tableau X : Répartition des cas selon Antécédents médicaux chez les parents.....	74
Tableau XI : Répartition des cas selon la présence d'hémangiome chez la famille.....	75
Tableau XII : Répartition des cas selon la Présentation céphalique.....	77
Tableau XIII : Répartition de la population selon l'type clinique de la lésion initiale.....	78
Tableau XIV : Répartition de la population d'étude selon la taille d'hémangiome.....	80
Tableau XV : Répartition de la population d'étude selon la configuration de l'HI.....	81
Tableau XVI : Répartition de la population d'étude selon la complication de l'ulcération.....	82
Tableau XVII : Répartition de la population d'étude selon le Traitement.....	83
Tableau XVIII : Répartition de HI selon l'indication thérapeutique.....	84
Tableau XIX : Répartition de la population d'étude selon la diminution du Volume d'hémangiome.....	84
Tableau XX : Répartition des cas d'hémangiome selon le sexe.....	91
Tableau XXI : l'âge moyen selon les auteurs.....	92
Tableau XXII : les facteurs de risques selon les auteurs.....	92
Tableau XXIII : Facteurs prédisposant aux hémangiomes infantiles selon les auteurs.....	93
Tableau XXIV : Fréquence de l'hémangiome mixte selon les séries.....	94
Tableau XXV : Fréquence de la localisation cervico-céphalique selon les auteurs.....	95
Tableau XXVI : Fréquence des ulcérations au cours des hémangiomes selon les auteurs.....	96
Tableau XXVII : les effets secondaires du propranolol selon les auteurs.....	97

Liste Des Figures

Figure 1 : Anomalies vasculaires : Classification de ISSVA de 1996.....	6
Figure 2 : Hémangiome infantile à la phase de croissance.....	9
Figure 3 : Hémangiome infantile à la phase de stabilisation.....	10
Figure 4 : Hémangiome infantile à un stade régressif.....	10
Figure 5 : Hémangiome superficiel.....	12
Figure 6 : Hémangiome superficiel en phase involution.....	12
Figure 7 : Hémangiome sous cutané.....	13
Figure 8 : Hémangiome mixte.....	13
Figure 9 : Hémangiome mixte.....	13
Figure 10 : Segmentation S1 à S4 des hémangiomes infantiles de localisation faciale.....	14
Figure 11 : évolution triphasique de l'Hémangiome.....	15
Figure 12 : Hémangiome facial segmentaire associé au syndrome PHACES.....	19
Figure 13 : Fossette pré-sternale.....	19
Figure 14 : Hémangiome cervico-faciaux.....	21
Figure 15 : Hémangiome lombosacré, périnéal et des membres inférieurs associés à une ambiguïté sexuelle au cours d'un syndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR.....	23
Figure 16 : Hémangiome lombosacré et génital, étendu et ulcéré. Un marqueur de dysraphie spinale.....	23
Figure 17 : Hémangiome palpébral.....	25
Figure 18 : Hémangiome palpébral.....	25
Figure 19 : Hémangiome labial.....	25
Figure 20 : Hémangiome labial.....	25
Figure 21 : Hémangiome narinaire.....	26
Figure 22 : Hémangiome narinaire.....	26
Figure 23 : Hémangiome de l'oreille.....	26
Figure 24 : Hémangiome de l'oreille.....	26
Figure 25 : Hémangiome pré-mammaire.....	27
Figure 26 : Hémangiome des mains.....	27
Figure 27 : Hémangiome des pieds.....	27
Figure 28 : Hémangiome ulcéré du dos.....	28
Figure 29 : HI ulcéré du nez.....	28

Figure 30 : Hémangiome Jugal.....	29
Figure 31 : Hémangiome nasal.....	29
Figure 32 : granulome pyogénique.....	31
Figure 33 : malformation vasculaire.....	31
Figure 34 : HEK compliqué d'un phénomène de Kasabach Merritt.....	32
Figure 35 : Hémangiome congénital RICH.....	33
Figure 36 : NICH.....	34
Figure 37 : NICH.....	34
Figure 38 : gliome nasale.....	35
Figure 39 : kyste dermoïde.....	35
Figure 40 : malformation vasculaire	37
Figure 41 : malformation vasculaire.....	37
Figure 42 : malformation lymphatique.....	37
Figure 43 : Faux angiome plan du membre supérieur droit (chaud, avec masse battante sous-jacente : malformation artério-veineuse).....	38
Figure 44 : Malformation artério-veineuse du cuir chevelu en phase de croissance (stade II)	38
Figure 45 : Malformation artério-veineuse du front en phase quiescente (stade I), avec un aspect de faux angiome plan.....	39
Figure 46 : structure chimique du propranolol.....	44
Figure 47 : mécanisme d'action du propranolol.....	57
Figure 48 : Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	71
Figure 49 : Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge.....	72
Figure 50 : Répartition des cas selon La stérilité avant la grossesse chez la mère.....	74
Figure 51 : Répartition des cas selon Antécédents chirurgicaux chez les parents.....	75
Figure 52 : Répartition des cas selon La survenue d'une maladie durant la grossesse.....	75
Figure 53 : Répartition de la population selon des paramètres obstétricaux.....	76
Figure 54 : répartition de la population selon le terme de la grossesse.....	76
Figure 55 : Répartition des cas selon le type d'accouchement.....	77
Figure 56 : Répartition en fonction de l'âge d'apparition de l'hémangiome.....	78
Figure 57 : Répartition de la population d'étude selon le type clinique.....	79
Figure 58 : Répartition de la population d'étude selon le nombre d'hémangiome infantile.....	79
Figure 59 : Répartition de la population d'étude selon la Topographie.....	80

Figure 60 : Répartition de la population d'étude selon la localisation faciale.....	81
Figure 61 : Répartition de la population d'étude selon le risque fonctionnelle.....	82
Figure 62 : Répartition de la population d'étude selon le risque esthétique.....	83
Figure 63 : la répartition des cas selon le type de réponse au traitement.....	85
Figure 64 : Hémangiome tubéreux des mains traité par l'aténolol.....	85
Figure 65 : Hémangiome tubéreux ulcéré du cuir chevelu traité par l'aténolol.....	86
Figure 66 : Hémangiome tubéreux du cuir chevelu traité par propranolol.....	86
Figure 67 : Hémangiome mixte des mains traité par propranolol.....	87
Figure 68 : Hémangiome mixte frontal traité par l'aténolol.....	87

Liste Des Abréviations

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	autorisation de mise sur le marché
ARNm	Acide Ribonucléique Messenger
BPM	Business Process Management (battement par minute)
CD133+/31+/15	Cluster of Differentiation
CHU	Centre Hospitalo Universitaire
dl	Décilitre
ECG	Electro Cardio Graphie
EGF	Epidermal Growth Factor
EMA	European Medicines Agency
FcR γ II	Récepteur 2 Facteur de Croissance
FDA	Food and Drug Administration
FGF2 (ou bFGF)	Basic Fibroblast Growth Factor
GLUT-1	Transporteur du Glucose
HI(ou HMG)	Hémangiome Infantile
HIF1a/2a	Hypoxia-Induced Factor
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen - antigen D Related
ICAM1	Intercellular Adhésion Molécule 1
IDO	Indoléamine 2,3 Dioxygénase
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IRM	Imagerie par Résonanc Magnétique
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
Kg	Kilogramme
LeY	Antigène Lewis Y
LYVE-1	Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1
Mg	Milligrammes
Mib1	Mind Bomb E3 ubiquitin protein ligase 1
Mm Hg	Millimètre de Mercure
NICH	Non-Involuting Congenital Hemangioma
OGE	Organes Génitaux Externes

PPAR γ II	Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma2
RICH	Rapid Involuting Iongenital Hemangioma
TGF β	Transforming Growth Factor β
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor



Introduction

Introduction :

Les anomalies vasculaires, plus communément appelées « angiomes », représentent une pathologie rare et fréquemment méconnue du monde médical. Elles peuvent être divisées en deux catégories distinctes dont le pronostic et la prise en charge sont radicalement différents : les tumeurs vasculaires et les malformations vasculaires.

Les tumeurs vasculaires se caractérisent par une prolifération endothéliale bénigne dans la majorité des cas ; la plus fréquente d'entre elles étant l'hémangiome infantile.

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

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

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

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

Lorsqu'un traitement s'avérait nécessaire, la corticothérapie par voie systémique à très fortes doses (2 à 5mg/kg/jour pendant plusieurs mois), était utilisée en première intention Jusqu'en 2010. Mais ce médicament peut entraîner des effets secondaires plus ou moins gênants tel que faciès cushingoïde, insomnie, irritabilité, immunosuppression, retard de croissance et pouvant aller jusqu'à l'hypertension artérielle et myocardiopathie obstructive. Les injections intra lésionnelles entraînent fréquemment des nécroses et des cicatrices

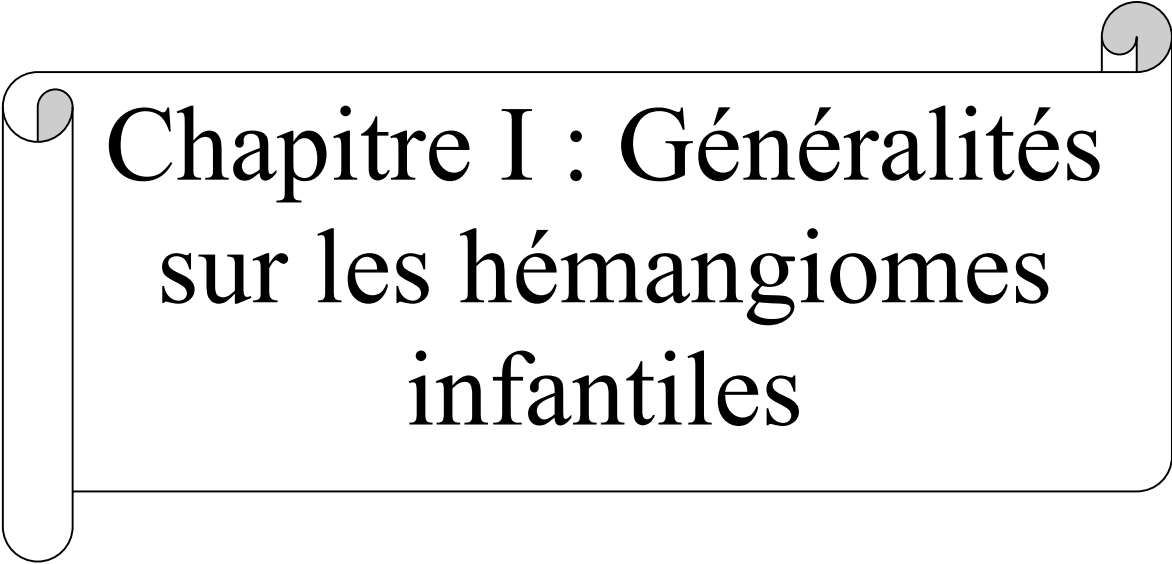
En second lieu et en cas d'échec de la corticothérapie. L'interféron α , la vincristine, la cryothérapie, le laser, l'excision chirurgicale et l'imiquimod étaient proposées. Ces traitements ont pourtant des limites en raison des risques potentiels et en partie par le manque d'évidence de leur efficacité.

En 2008, la découverte fortuite d'un bêtabloquant, en l'occurrence du propranolol avec une bonne tolérance et meilleure efficacité vis-à-vis de tous les autres types de traitements, utilisés à cet effet.

Le but de notre travail est d'évaluer la réponse thérapeutique ainsi, le profil de sécurité, les effets secondaires et l'identification d'échec thérapeutique de ce traitement à partir d'une étude rétrospective et prospective étalée sur 18 mois du novembre 2015 jusqu'au mai 2017, d'une série de 35 Enfants, au niveau du service de dermatologie du CHU de Tlemcen.



*Partie
théorique*

A decorative graphic of a scroll with a black outline and a light gray shadow. The scroll is unrolled in the middle, with the top and bottom edges curled up. The text is centered within the unrolled portion.

Chapitre I : Généralités sur les hémangiomes infantiles

1. Définition :

L'hémangiome infantile appartient au groupe des tumeurs vasculaires bénignes de la classification de l'ISSVA. Il constitue l'anomalie vasculaire la plus fréquente chez l'enfant.

Ils trouvent leur origine dans la période embryonnaire. Normalement l'organisation du système vasculaire dans la peau est achevée dans les dernières semaines de grossesse. Si cette maturation n'est pas terminée à la naissance, certains vaisseaux restent exposés à la stimulation de facteurs angiogènes. Il en découle une prolifération excessive et la formation de tumeurs vasculaires.

On distingue des formes cutanées (85%), sous-cutanées (2%), et mixtes (13%). Il est rare qu'à la naissance un hémangiome présente déjà son aspect typique. La moitié des patients montrent de petites modifications non spécifiques de la peau (halo anémique, dyscolorations bleutées livides, modifications télangiectasiques).

C'est dans les premières semaines de vie que débute la prolifération, avec un maximum pendant les premiers mois. Dès la deuxième année de vie on observe le plus souvent une atténuation. C'est le début de la phase d'involution précoce ; sur les années suivantes les lésions pâlisent et diminuent en volume. Il n'existe pas de facteur prédictif fiable pour la durée de la phase de prolifération et par conséquent pour le risque d'une extension importante et de lésions persistantes après involution. Deux tiers des hémangiomes guérissent complètement, pour les autres il persiste une lésion résiduelle plus ou moins gênante avec une dépigmentation ou une hyperpigmentation, un excès de peau, une destruction ou une cicatrice [1].

2. Classification :

Classification des anomalies vasculaires adoptée par l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) lors du Workshop de Rome en 1996. Ce groupe comprend :

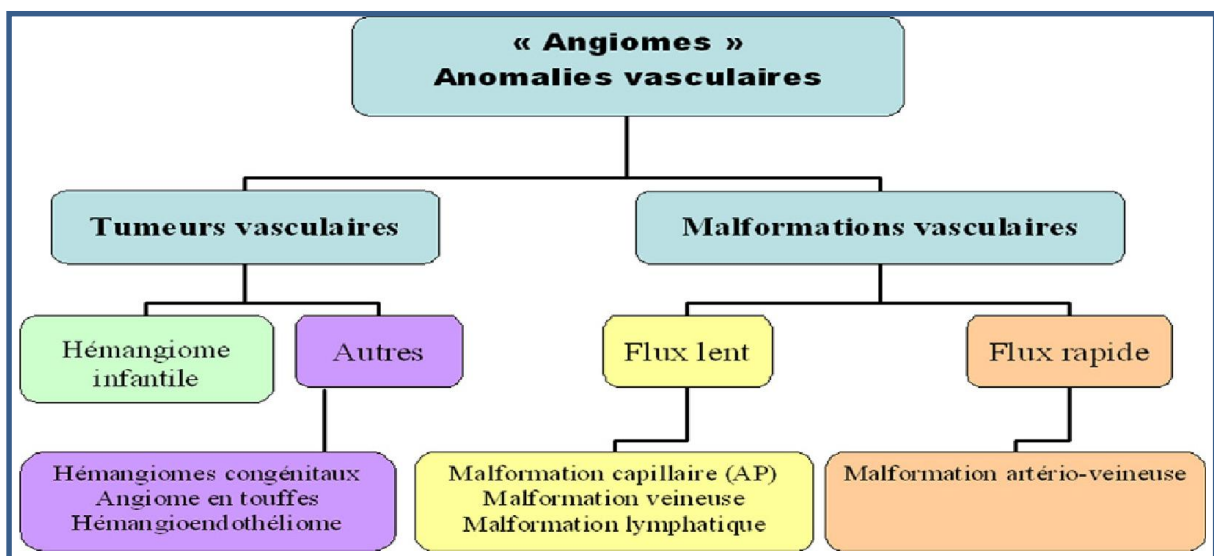


Figure 1 : Anomalies vasculaires : Classification de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) de 1996 [2].

3. Épidémiologie :

3.1-Incidence :

L'hémangiome infantile est une tumeur bénigne la plus fréquente de l'enfant, touchant 5 à 10% des nourrissons de moins d'un an et jusqu'à 25% des prématurés de moins de 1500 g.

Ils sont plus fréquents chez les filles : 2,5 à 4 filles pour 1 garçon. La prédominance est encore plus nette pour les formes graves (PHACES) avec 9 filles touchées pour 1 garçon [3].

Il est classiquement dit que les HI siègent préférentiellement dans la région céphalique ; mais une étude épidémiologique récente tend à montrer que les HI sont également repartis sur le tégument [4].

3.2-Facteurs favorisants :

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés dans les hémangiomes infantiles. L'âge maternel élevé, les grossesses multiples, l'antécédent de placenta prævia ou pré-éclampsie pendant la grossesse sont probablement des facteurs associés. La majeure partie de ces études a été réalisée dans des populations occidentales, hormis une étude chinoise qui trouve des facteurs de risques différents comme le faible niveau d'éducation des parents, un travail manuel chez la mère.

D'autres facteurs favorisants l'apparition d'un HI, on observe essentiellement :

- ✓ la peau blanche ;
Les hémangiomes sont environ 20 fois moins fréquents sur peau noire, leur fréquence est intermédiaire chez le sujet asiatique.
- ✓ nouveau-né de petit poids de naissance inférieur à 1.5kg ;
Une étude a montré une relation inverse entre le poids de naissance et l'incidence de l'hémangiome.
- ✓ le sexe féminin du nouveau-né ;
- ✓ des antécédents familiaux d'hémangiomes ;
- ✓ un contexte d'hypoxie ante ou périnatale ;
- ✓ La prématurité (<37 semaines d'aménorrhées) ;
- ✓ la réalisation d'un prélèvement des villosités choriales (ou biopsie du Trophoblaste) au cours de la grossesse ;
- ✓ les traitements de la fertilité [3,5].
- ✓

4. Physiopathologie :

L'aspect histologique de l'hémangiome infantile varie en fonction des différentes phases de son évolution. Au cours de la phase de croissance, il est caractérisé par une prolifération

cellulaire endothéliale anarchique. Puis, il apparaît progressivement une organisation en capillaires. Lors de la phase d'involution, il ne persiste que quelques rares capillaires au sein d'un stroma fibro-adipeux [6].

4.1- Caractéristiques cellulaires de l'hémangiome infantile :

L'hémangiome infantile est un mélange complexe de cellules comprenant une faible proportion de cellules souches multipotentes (CD133+), une majorité de cellules endothéliales immatures (CD31+), des péricytes (SMA+), des cellules dendritiques facteur XIIIa+), des mastocytes, des cellules myéloïdes et des cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène. Les cellules endothéliales des hémangiomes CD31+ en phase proliférative sont issues d'un même clone.

Ces cellules endothéliales expriment un phénotype particulier : indoléamine 2,3 dioxygénase (IDO), LYVE-1, transporteur du glucose (GLUT-1), antigène Lewis Y (LeY), antigène FcRgII, mérosine, CCR6 et CD15.

IDO et LYVE-1 sont positifs dans la phase précoce des hémangiomes infantiles, puis disparaissent au cours de la maturation en vaisseaux sanguins.

GLUT-1, LeY, FcRgII et mérosine (marqueurs également exprimés par l'endothélium placentaire) sont positifs au cours des trois phases de l'hémangiome. Ces marqueurs sont absents dans les autres tumeurs et malformations vasculaires.

GLUT-1 (positif in vivo et négatif en culture) est positif dans 100 % des hémangiomes infantiles.

Pendant la phase de croissance de l'hémangiome infantile, les cellules endothéliales et interstitielles expriment fortement un marqueur de prolifération : MIB 1.

Pendant la phase d'involution, les cellules endothéliales expriment des marqueurs d'apoptose : les caspases. Il a également été mis en évidence un infiltrat lymphocytaire diffus T CD8+ avec des marqueurs d'activité cytotoxique : granzyme B+. Ce stade correspond à une augmentation de l'expression des marqueurs de maturation et d'activation des cellules endothéliales : HLA-DR et ICAM-1 (CD54).

Yu et al ont montré récemment que l'hémangiome en phase proliférative contient également des cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène. La différenciation en adipocytes se fait lors de la phase d'involution, avec expression du marqueur peroxisomeproliferators-activated receptor gamma 2 (PPARg2) [6].

4.2-Facteurs de croissance et d'inhibition de l'angiogenèse :

Les facteurs qui régulent la croissance et l'involution des hémangiomes sont encore mal connus. Pendant la phase de croissance, deux facteurs pro-angiogéniques majeurs sont impliqués :

*Le basic fibroblast growth factor (FGF2 ou bFGF);

* Le vascular endothelial growth factor (VEGF).

Ils sont présents in situ (ARNm et protéines), mais également dans le sang et les urines.

De plus, la technique d'hybridation in situ dans les hémangiomes en phase proliférative a montré que les récepteurs au VEGF (VEGF-R2) sont présents de façon diffuse dans la tumeur et pas encore regroupés dans les vaisseaux.

Les facteurs anti-angiogéniques sont les suivants :

* Le transforming growth factor β (TGF β);

* l'interféron β .

Ils sont retrouvés à des taux bas, que l'hémangiome soit en phase proliférative ou d'involution [6].

4.3-*Caractéristiques histologique :*

La lésion est située dans le derme et/ou l'hypoderme expliquant les aspects cliniques différents tubéreux, mixte et profond [7].

Trois phases caractéristiques se succèdent [8] :

* ***A la phase précoce :***

Histologiquement très cellulaire. On observe un tissu vasculaire immature constitué de cellules disposées en nappe et de cavités vasculaires mal visibles, parfois virtuelles, pouvant passer totalement inaperçues sur certaines zones. Les cellules interstitielles ont souvent un noyau volumineux, parfois en mitose. On observe de nombreux mastocytes. Une invasion péri neurale peut être observée.

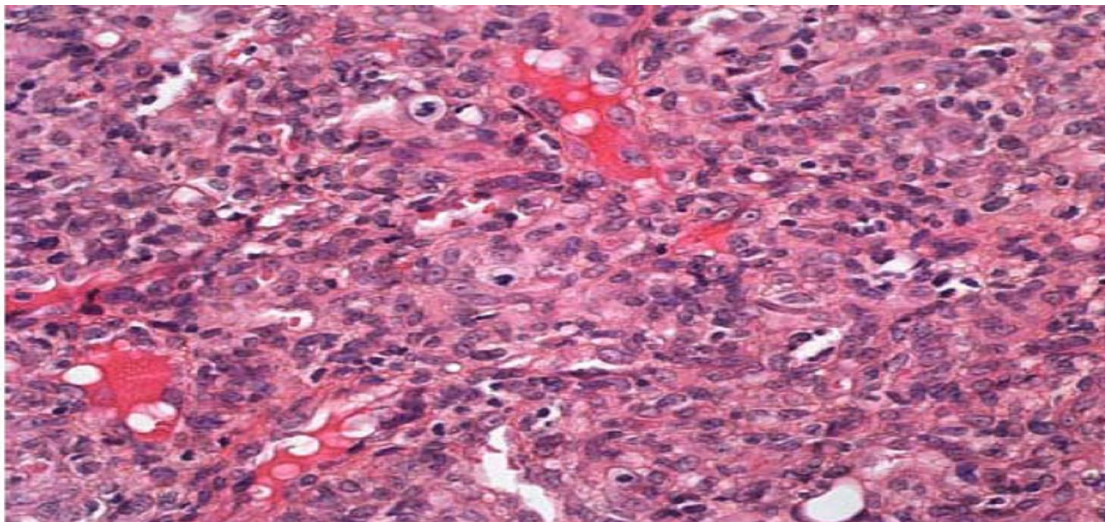


Figure 2 : Hémangiome infantile à la phase de croissance [8].

** A la phase d'état et de stabilisation :*

Elle est plus différenciée, lobulée, centrée par des artérioles et veinules de drainage et est constituée par des capillaires bien différenciés à lumière visible et endothélium aplati. A ce stade il n'y a plus de cellules interstitielles

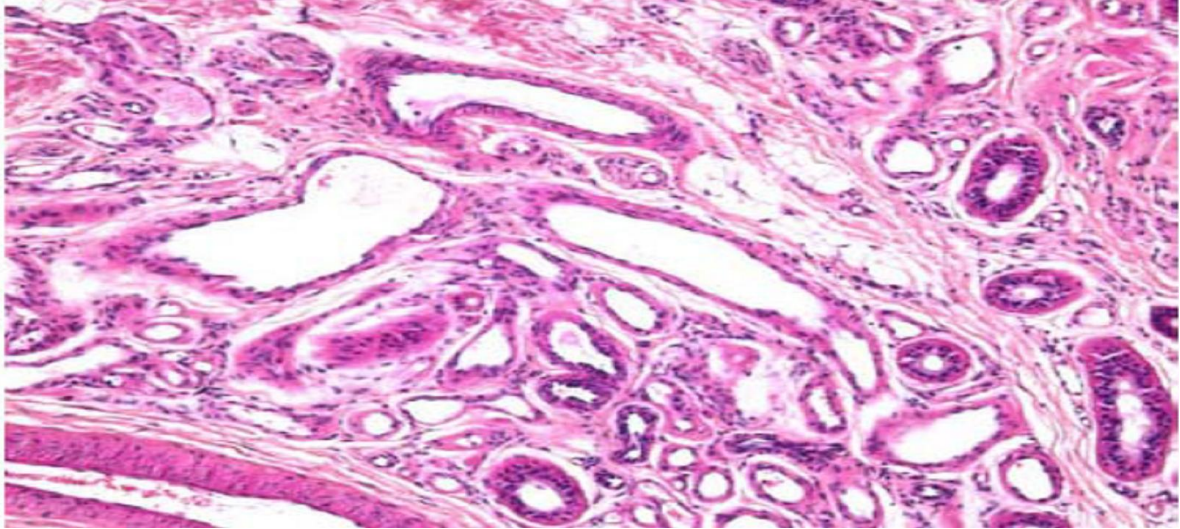


Figure 3 : Hémangiome infantile à la phase de stabilisation [8].

** A la phase de régression :*

La prolifération vasculaire disparaît progressivement laissant place à un tissu fibreux avec foyers de métaplasie adipeuse. Lorsque des capillaires persistent, ils ont une paroi souvent épaisse et hyaline.

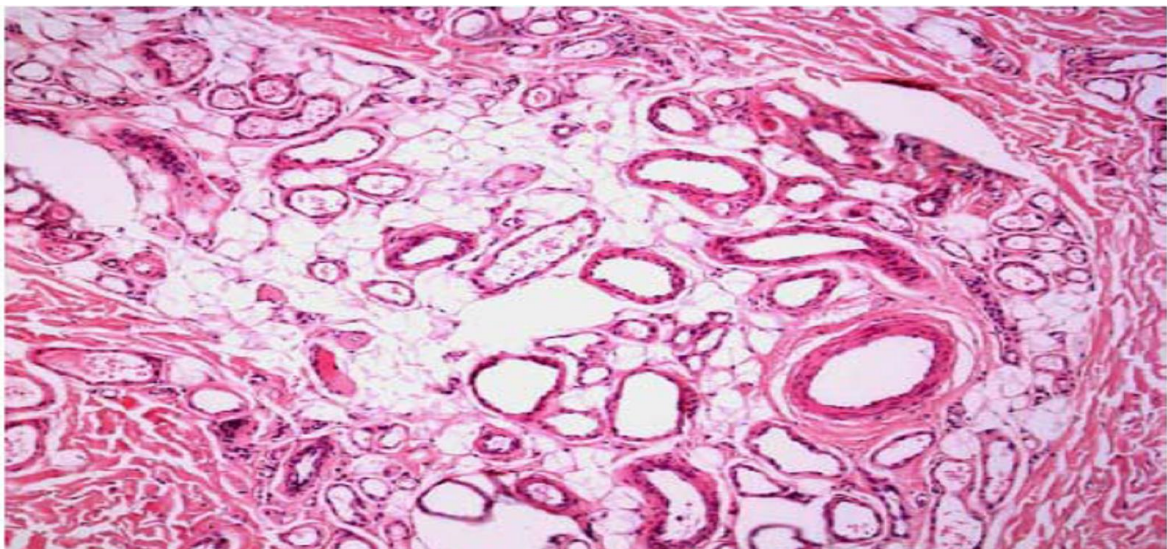


Figure 4 : Hémangiome infantile à un stade régressif [8].

4.4-Hypothèses physiopathologiques :

Le phénomène initiateur est toujours inconnu. Deux hypothèses ont été avancées :

* une mutation somatique, dans un précurseur cellulaire endothélial, d'un gène clé de l'angiogenèse, avec colonisation du derme par ces angioblastes qui se différencient de façon aberrante.

Cette hypothèse est soutenue par la clonalité des cellules endothéliales de l'hémangiome infantile, par la perte de l'hétérozygotie en 5q, et par la réponse paradoxale à l'endostatine des cellules endothéliales.

* une embolisation de cellules endothéliales placentaires dans la circulation fœtale puis dans le derme.

Cette hypothèse est soutenue par l'incidence accrue d'hémangiome infantile lorsque la mère a subi une biopsie de villosités choriales, et par l'immunophénotypage des cellules endothéliales de l'hémangiome infantile qui est comparable à celui de l'endothélium placentaire du fait de l'expression de marqueurs communs : transporteur du glucose (GLUT 1), antigène FcγRII (CD32), antigène Lewis Y (LeY) et mérosine.

Des études récentes tendent à confirmer le rôle initiateur d'une hypoxie anténatale ou d'un stress néonatal dans la formation des hémangiomes infantiles. L'hypoxie entraînerait une activation de l'hypoxia-induced factor (HIF) par stabilisation de ses sous-unités HIF-1α et HIF-2α, à l'origine d'une surexpression de VEGF conduisant à la prolifération cellulaire endothéliale. Il a également été démontré que l'association d'hypoxie et d'estrogènes a un effet synergique sur la prolifération cellulaire endothéliale des hémangiomes [6].

L'hémangiome se développe par hyperplasie cellulaire : prolifération de cellules endothéliales (MIB1 positif) stimulées par les facteurs pro-angiogéniques bFGF et VEGF. À ce stade, l'IDO est exprimée à un taux élevé. Or, cette protéine qui est aussi exprimée par les tumeurs malignes, est connue pour catalyser la dégradation du tryptophane et inhiber la fonction des lymphocytes T. Certains ont donc supposé qu'elle joue un rôle pour ralentir l'involution des hémangiomes en ralentissant la réponse cytotoxique T par diminution du taux de tryptophane. Secondairement, l'involution de l'hémangiome se fait par apoptose des cellules endothéliales (caspases positives).

Deux hypothèses pourraient expliquer l'induction de cette apoptose :

* l'augmentation de l'expression d'ICAM-1, marqueur de maturation de la cellule endothéliale ;

* ou la perte de stimulation par les facteurs pro-angiogéniques tel le VEGF.

Dans les deux cas, les mécanismes intermédiaires restent, pour l'instant, inconnus.

La découverte des cellules souches mésenchymateuses à potentiel adipogène, en nombre variable parmi les progéniteurs des cellules endothéliales des hémangiomes en

prolifération, éclaire la compréhension des résidus adipeux parfois observés en fin de régression [6].

5. Clinique :

5.1- Caractéristiques cliniques :

5.1.1- Aspects cliniques :

Trois formes d'hémangiomes immatures peuvent être distinguées :

5.1.1.1- L'hémangiome cutané :

Il est purement cutané, (également appelé tubéreux) : rouge vif, à bords nets, en relief, saillant sur le tégument normal avoisinant, à surface mamelonnée irrégulière.

C'est « la fraise » du langage populaire, terme véhiculé au XVIIIe et XIXe siècles, né de la croyance d'Hippocrate que la mère pouvait marquer de ses envies son fœtus en gestation.



Figure 5 : Hémangiome superficiel.
Collection Dr Z.Himeur, Dr O.
Boudghene stambouli. Service de
Dermatologie. CHU Tlemcen



**Figure 6 : Hémangiome superficiel en phase
d'involution.** Collection Dr Z. Himeur, Dr O.
Boudghene stambouli. Service de
Dermatologie. CHU Tlemcen

5.1.1.2- L'hémangiome sous-cutané :

Il constitue une tuméfaction, sous-cutanée, saillante, chaude mais non battante, sous une peau saine ou discrètement bleuté et/ou télangiectasique.



Figure 7 : Hémangiome sous cutané. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. boudghéne stambouli. Service de Dermatologie. CHU Tlemcen

5.1.1.3-L'hémangiome mixte : association d'une composante superficielle tubéreuse apparaissant en premier et d'une composante profonde qui soulève et déborde la première d'un halo bleuté.

Les trois quarts des HMG évoluent sur ce mode. La nappe cutanée apparaît la première, la composante sous-cutanée se développe secondairement et soulève, en la débordant la zone rouge [9].



Figure 8 : Hémangiome mixte. Collection Dr Z.Himeur, Dr O.Boudghene stambouli Service de dermatologie. CHU Tlemcen

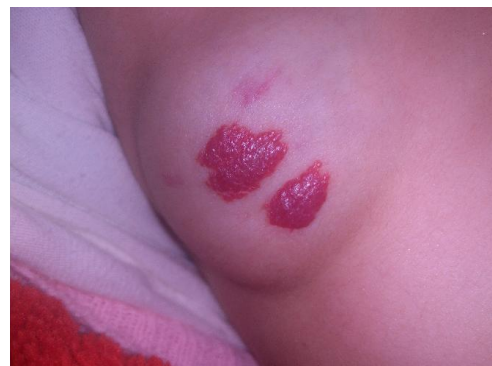


Figure 9 : Hémangiome mixte Collection Dr Z.Himeur, Dr O.Boudghene stambouli Service de dermatologie CHU Tlemcen

5.1.2-Consistance :

L'HI est une tumeur de consistance ferme et élastique, légèrement chaud à la palpation, mais non pulsatile et généralement indolore, sauf en cas d'ulcération [3].

5.1.3-Taille :

La taille des hémangiomes est très variable, allant d'une «tête d'épingle», à l'atteinte diffuse d'un membre ou d'un héli-tronc. Dans 80% des cas, elle est modérée, inférieure à 3cm. Les formes géantes sont rares s'étalant en surface sur un fond anémique (généralement annoncées par une vaste lésion précurseur à la naissance), puis proliférant en profondeur [3].

5.1.4-Localisation :

La localisation des hémangiomes est ubiquitaire. Cependant, ils semblent plus fréquents sur : la tête (40%) et le cou (20%), probablement parce que ces 2 zones représentent une importante surface chez nourrissons. Sur le visage, la distribution des hémangiomes ne se fait pas au hasard. Les formes focales (76%) sont situées sur les proéminences et 60% d'entre elles se concentrent en zone Centro-faciale, région qui ne couvre pourtant que 20% de la surface du visage. Dans les formes diffuses (24%) on retrouve une distribution segmentaire. Une classification topographique de ces formes segmentaires faciales en quatre aires de S1 à S4 a été proposée.

Les hémangiomes segmentaires feraient onze fois plus de complications que les formes localisées, ils sont volontiers associés à des malformations sous-jacentes (voir syndromes PHACES) et s'ulcèrent fréquemment. Des localisations viscérales peuvent être associées aux hémangiomes superficiels, l'atteinte aérienne étant la plus fréquente localisation extra-cutanée, puis l'atteinte hépatique. Il existe également des atteintes digestives, mais qui sont exceptionnelles. Habituellement, leur expression clinique est précoce dès les toutes premières semaines de vie. Leur fréquence est plus importante au cours d'hémangiomatose miliaire disséminée et des hémangiomes segmentaires de la face de grande taille [3].

Les aires sont définies ainsi :

- S1 : segment front temporal
- S2 : segment maxillaire
- S3 : segment mandibulaire
- S4 : segment front nasal

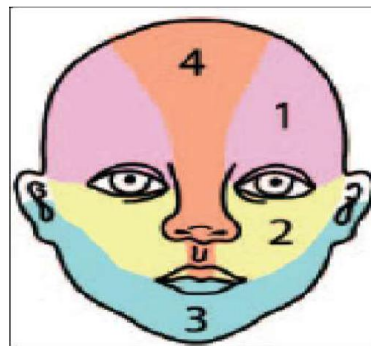


Figure 10 : Segmentation S1 à S4 des hémangiomes infantiles de localisation faciale [5].

5.2-Cycles évolutifs :

L'hémangiome infantile n'est pas présent à la naissance, mais il peut exister deux types de lésions prémonitoires :

* Une tache blanche de vasoconstriction ou « hamartome anémique »

**Une nappe rouge*, souvent télangiectasique et de limites imprécises, qui peut simuler un angiome plan lorsqu'elle est homogène et clairement délimitée.

La lésion initiale peut être confondue avec un nævus anémique, une malformation capillaire, une ecchymose, une tache mongoloïde, etc. Le plus souvent, elle passe inaperçue ou est considérée comme banale. L'HMG évolue ensuite dans les premiers jours ou les premières semaines de la vie. C'est une lésion dynamique évoluant sur un mode triphasique.

L'hémangiome infantile apparaît dans les jours ou les semaines qui suivent la naissance, cet intervalle libre étant un bon signe diagnostique.

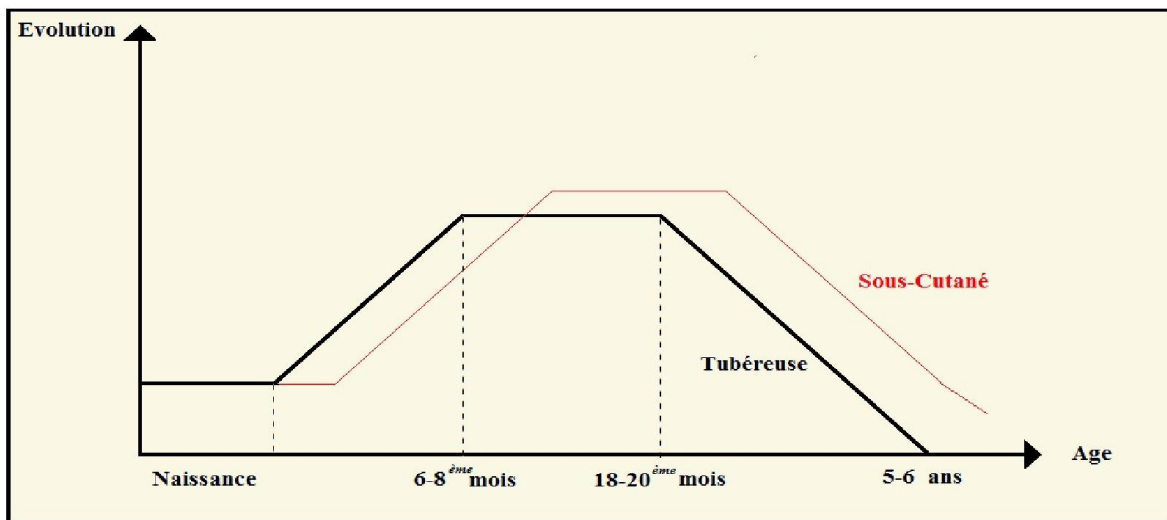


Figure 11 : évolution triphasique de l'hémangiome infantile

5.2.1-Le premier stade : la phase de croissance

La croissance est rapide habituellement pendant les trois premiers mois mais peut se prolonger jusqu'au 6^{ème} ou 8^{ème} mois pour les formes superficielles, et jusqu'au 9^{ème} ou 12^{ème} mois pour les formes à participation profonde. Dans de rares cas, cela peut aller jusqu'au 24^{ème} mois.

Durant cette période évolutive, 80 % des HMG doublent leur taille initiale, 5 % la triplent, et moins de 5 % se développent de façon dramatique mettant en jeu le pronostic vital, esthétique ou fonctionnel.

5.2.2-Le deuxième stade : la phase de stabilisation

À partir du sixième au huitième mois la lésion se stabilise, quelle que soit sa taille ou son siège, jusqu'au 18^e-20^e mois.

5.2.3-Le troisième stade : la phase d'involution

Elle est lente et progressive. La composante cutanée pâlit en premier, la composante sous-cutanée s'affaissant plus lentement parfois incomplètement en devenant dépressible et moins volumineuse. Cette phase résolutive dure jusqu'à l'âge de cinq à six ans. La

régression totale est la règle dans près de 80 % des cas après l'âge de six ans. La régression des lésions sous-cutanées est plus lente et moins complète que celle des lésions cutanées.

Dans les formes non compliquées et de volume relativement limité, les séquelles à long terme restent mineures :

On pourra ainsi retrouver un piqueté télangiectasique pour la composante cutanée

, lésion accessible à un traitement complémentaire par laser, une peau fripée trop lâche si la composante sous-cutanée était volumineuse [9].

6. Anomalies structurales associés :

La survenue chez un même patient d'hémangiome et d'anomalies morphologiques extra-cutanées, est connue de longue date.

Diverses anomalies avaient été rapportées de façon épisodique. Deux syndromes sont aujourd'hui identifiés : PHACES et PELVIS/SACRAL/LUMBAR

Les raisons en sont inconnues : on évoque une anomalie d'un champ de développement morphologique, par altération d'un ou plusieurs gènes régulateurs.

6.1-Syndrome de PHACE(S) :

en 1978, Pascual-Castraviejo a décrit pour la première fois l'association d'hémangiomes faciaux étendus à des malformations intracrâniennes (vasculaires ou cérébrales) sous le terme de syndrome neurocutané complexe.

Le syndrome PHACE est un acronyme proposé par Frieden et al. en 1996, Il se définit par l'association de :

-Hémangiome facial étendu segmentaire (**H** : hémangioma) à une ou plusieurs des anomalies malformatives suivantes :

*Malformation de la fosse cérébrale Postérieure (**P** : posterior fossa malformation),

*Malformations Artérielles (**A** : arterial anomalies),

*Coarctation de l'aorte et/ou anomalies cardiaques (**C** : coarctation of the aorta and/or cardiac defects),

*Anomalies Ophtalmologiques (**E** : eye),

*Anomalies Sternales (**S**: sternal clefts).

La fréquence du syndrome PHACE est de 2,3 % parmi tous les hémangiomes quelle que soit la localisation, et elle est de 20 % parmi les hémangiomes faciaux. On retrouve une

très nette prédominance féminine chez les patients présentant un syndrome PHACES, avec un sex-ratio de 9/1.

Dans 67 % des cas, les patients présentant un syndrome PHACE(S) ont une seule anomalie associée [10]

Le diagnostic du syndrome PHACE est posé devant la présence d'un hémangiome segmentaire large situé dans la face ou le cuir chevelu (plus que 5 cm) et l'association d'une autre malformation de l'acronyme [11.12].

Tableau I : Critères diagnostiques du syndrome PHACE [13].

Syndrome PHACE	Possible syndrome PHACE
Hémangiome facial de diamètre > 5 cm Et 1 critère majeur ou 2 critères mineurs	Hémangiome facial de diamètre > 5 cm et 1 critère mineur, ou Hémangiome du cou ou du torse et 1 critère majeur ou 2 critères mineurs, ou Absence d'hémangiome mais 2 critères majeurs
Critères majeurs	Critères mineurs
Cérébrovasculaire : anomalies d'artères cérébrales majeures Dysplasie Sténose ou occlusion Absence ou hypoplasie Origine ou trajet aberrant Persistance artère trigéminal Anévrisme sacculaire Cérébral : anomalies de la fosse postérieure Malformation de Dandy-Walker Hypoplasie/dysplasie cérébelleuse Cardiovasculaire : Coarctation de l'aorte Anévrisme aortique Origine aberrante de l'artère sous-clavière Oculaire : anomalies du segment postérieur Vascularisation fœtale persistante Anomalies vasculaires rétiniennes Colobome ectasique Hypoplasie du nerf optique Staphylome papillaire Colobome Ligne médiane : Défaut, fente sternale Malformation du raphé sus-ombilical	Persistance d'une artère embryonnaire autre que l'artère trigéminal (artères pro-atlantale, hypoglosse, otique) Anomalies de la ligne médiane Anomalies de migration neuronale Communication interventriculaire Arc aortique droit, arc aortique double Anomalies du segment antérieur Cataracte Colobome Microphthalmie Sclerocornea Hypopituitarisme Thyroïde ectopique

Les études suggèrent que les manifestations extra cutanées du syndrome phace affectent principalement le système cérébrovasculaire Le registre PHACE recueilli prospectivement a révélé que plus de 80% des patients présentent des anomalies neurologiques En comparaison, seulement 37 et 16% des patients dans le registre avaient des résultats cardiovasculaires et ophtalmologiques, respectivement [12]

- Les anomalies neurologiques :

Les plus fréquentes sont les malformations de la fosse postérieure incluant le syndrome de Dandy-Walker qui associe l'hydrocéphalie, l'agénésie partielle ou totale du vermis cérébelleux et un kyste de la fosse cérébrale postérieure.

- les anomalies cérébrovasculaire :

Incluant une dysplasie, aplasie ou une occlusion des artères cérébrales majeures (avec ou sans moyamoya collatéraux) [12,5]

-Anomalies cardiovasculaires :

Les malformations cardiaques du syndrome PHACES, les plus courantes sont l'origine ou le trajet aberrant de l'artère sous-clavière et la coarctation de l'aorte. [14]

-Les manifestations ophtalmologiques :

Les anomalies oculaires sont rarement observées dans le syndrome PHACE Les anomalies les plus courantes consistent en un syndrome de la fleur de liseron (colobome ectasique), une microphthalmie, une hypoplasie du nerf optique et une persistance de la vascularisation fœtale. D'autres anomalies incluent la cataracte congénitale, le strabisme, l'amblyopie..., La consultation d'un ophtalmologiste pédiatrique est recommandée [14].

-Les anomalies sternales et de la ligne médiane :

Ces anomalies sont des défauts d'union de la ligne médiane qui peuvent toucher uniquement le manubrium, l'ensemble du sternum ou descendre jusqu'à l'abdomen. Elles se manifestent parfois seulement par une atrophie ou une fossette cutanée [15].

Au cours du syndrome PHACE(S), il y a un risque accru d'hémangiome sous-glottique d'où la nécessité d'un examen oto-rhino-laryngologique chez ces patients.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge du syndrome PHACE(S) repose sur une prise en charge spécialisée de chacune des malformations associées [10].

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

- examen physique complet
- IRM cérébrale

- examen ophtalmologique
- échographie abdominale [03].

Pronostic :

Le pronostic dépend de la sévérité des signes cliniques dans le cas d'anomalies cérébrales ou artérielles ; les séquelles neurologiques sont très fréquentes.



Figure 12 : Hémangiome facial segmentaire associé au syndrome PHACES Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de Dermatologie CHU Tlemcen



Figure 13 : Fossette pré-sternale. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de néonatalogie (pédiatrie). CHU Tlemcen

Tableau II : Anomalies associés au syndrome PHACES [03]

Type d'anomalies	Description	Bilan conseillé
Fosse Postérieure et autres anomalies cérébrales	Anomalie de Dandy-Walker Anomalies de développement d'un hémisphère cérébelleux ou du vermis, kyste arachnoïde, micropachygyrie, lissencéphalie localisée	IRM et angio-IRM Angio-scanner
Hémangiome	Facial segmentaire : S1 + S4 ou S3 dans ¾ des cas (possible atteinte hémifaciale voire bilatérale) Autres sites éventuels : orbite, larynx, sous-glotte, méninges, hémisphère cérébral, oreille interne, choroïde oculaire	IRM Endoscopie ORL si siège S3 bilatéral Echographie abdominale
Anomalies Artérielles	- Intra-crâniennes (vertébrales, carotide externe ou interne) Vasculopathie cérébrale occlusive évolutive, infarctus cérébraux. Vaisseaux cérébraux : agénésie, hypoplasie, origine aberrante, persistance de vaisseaux embryonnaires, tortuosités, sténoses, interruptions artérielles, anévrysmes artériels, circulations collatérales, Moya-Moya. - Extra-crâniennes (sous-clavière, aortique, etc.)	IRM et angio-IRM Angio-scanner cervico-thoracique Echographie cardiaque et des vaisseaux du cou
Anomalies Cardiaques et Coarctation aortique	Coarctation aortique. Malformations cardiaques congénitales (canal artériel, atrésie tricuspide, tétralogie de Fallot, communication inter-ventriculaire ou inter-auriculaire, sténose pulmonaire)	Echographie cardiaque et de la base du cou Angio-scanner
Anomalies oculaires (Eye)	Colobome, microphthalmie, hypoplasie du nerf optique, glaucome, conséquences visuelles d'un hémangiome palpébro-orbitaire, etc.	Examen ophtalmologique IRM
Anomalies ventrales (Stemales et autres)	Raphé médian supra-ombilical. Fossette pré-stemale, fissure stemale, agénésie stemale.	Radiographie Echographie
Autres anomalies	Hypopituitarisme Hypothyroïdie	Bilan endocrinien

6.2-Syndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR :

L'acronyme anglais **PELVIS** regroupe les anomalies suivantes : hémangiomes Périnéaux, malformations génitales Externes, Lipomyéломéningocèle, anomalies Vésico-rénales, anus Imperforé et autre marqueur cutané (Skin tag).

L'acronyme **SACRAL** désigne la même situation : **Spinal** dysraphism, **Anogenital** anomalies, **Cutaneous** anomalies, **Rénal** and urologic anomalies, **Angioma of Lumbosacral** localisation.

Récemment les Américains ont proposé l'acronyme **LUMBAR** pour **Lower body** hémangioma and other cutaneous defects, **Urogenital** anomalies, **Ulceration**, **myelopathy**, **bony** deformities, **Anorectal** malformations, **Arterial** anomalies, and **Rénal** anomalies [3].

6.3-Hémangiomes cervico-faciaux :

Les hémangiomes cervico-faciaux ayant une distribution « en barbe » peuvent s'accompagner d'une extension sous-glottique et des voies aériennes supérieures. Dans la série d'Orlow, sur 27 enfants présentant un hémangiome « en barbe » évalués par un score de 1 à 5 en fonction des cinq régions atteintes par la lésion (région auriculaire droite, gauche, lèvre inférieure, menton, partie médiane antérieure du cou), 60 % des enfants (16/27) avaient un score supérieur à 4, et dix d'entre eux soit 37 % avaient une extension muqueuse. Quatre enfants au total ont nécessité une trachéotomie. Sans qu'il y ait de localisation cutanée à risque particulier dans cette région, il faut savoir que l'extension des lésions augmente le risque d'atteinte muqueuse. L'évaluation clinique dans ces localisations permet donc un dépistage et un traitement précoce des patients à risque limitant le recours à la trachéotomie [16].



Figure 14 : Hémangiome cervico-faciale collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de Dermatologie. CHU Tlemcen

6.4-Hémangiomes périorbitaires :

Les hémangiomes périorbitaires peuvent s'accompagner d'une extension extra- ou intraorbitaire objectivée par une IRM. L'atteinte intraorbitaire est extraconique ou intraconique lorsque la masse angiomeuse franchit les muscles oculomoteurs. Il ne semble pas exister de corrélation entre le caractère actif exophytique rouge de l'hémangiome cutané et l'extension orbitaire. L'importance de l'envahissement palpébral ne constitue pas non plus un facteur prédictif de l'extension intraorbitaire. Sur le plan fonctionnel, la masse intraorbitaire entraîne un astigmatisme du fait du poids de l'angiome et du caractère très mou du globe oculaire du nourrisson. L'absence de parallélisme entre atteinte cutanée et orbitaire, le risque d'astigmatisme unilatéral et donc d'amblyopie par conflit d'image rend nécessaire l'IRM chez les enfants atteints d'hémangiome cutané périorbitaire. La prise en charge ophtalmologique est importante pour rééduquer l'astigmatisme et prévenir l'amblyopie [16].

Atteinte viscérale

L'association d'hémangiomes infantiles à des localisations viscérales est possible dans trois cas particuliers :

Hémangiomes multiples, hémangiomes périnéaux et de la région sacrée.

6.5-Hémangiomes multiples :

Le tableau classique d'hémangiomes multiples est celui d'un « bébé coccinelle ». Ces hémangiomes cutanés sont souvent associés à des hémangiomes viscéraux dont la localisation la plus fréquente est le foie. À ce niveau, les hémangiomes montrent histologiquement des fistules artérioveineuses, l'enfant pouvant parfois présenter un tableau d'insuffisance cardiaque sévère nécessitant une prise en charge hospitalière. L'évolution naturelle de ces hémangiomes hépatiques est parallèle à celle des hémangiomes cutanés. Le diagnostic différentiel entre malformation artérioveineuse hépatique et hémangiome est facile lorsqu'il existe des lésions cutanées. La prise en charge nécessite un traitement médical de type corticoïdes systémiques ou interféron alpha lorsque l'insuffisance cardiaque apparaît. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de lésions nécessaires pour parler d'hémangiomes multiples, de même que pour poser l'indication d'une échographie hépatique. L'examen clinique complet de l'enfant à la recherche de signes d'insuffisance cardiaque, d'une hépatomégalie et la pratique d'une échographie abdominale et d'un doppler s'imposent cependant si le nombre d'hémangiomes cutanés est supérieur à cinq. L'existence d'hémangiomes hépatiques peut être associée à une hypothyroïdie acquise sévère qu'il faut dépister et traiter. Celle-ci est due à une augmentation de l'activité iodothyronine désiodinase et/ou une sécrétion d'un facteur TSH-like. L'hypothyroïdie régresse avec l'involution de l'hémangiome hépatique [16].

6.6-Hémangiomes périnéaux :

Les hémangiomes périnéaux peuvent être associés à des anomalies rectales ou génitales. Dans cette localisation, un examen clinique permet de les dépister (hémiclititoris, absence de petite lèvre, atrophie des grandes lèvres, absence de canal anal, anus vestibulaire). Elles ne pourront être traitées qu'après régression de l'hémangiome [16].

6.7-Hémangiomes sacrés :

Les hémangiomes sacrés étendus cutanés et sous-cutanés peuvent être associés à des anomalies intraspinales occultes. La recherche de signes cliniques neurologiques tels qu'une faiblesse des membres inférieurs ou des troubles vésico-urinaires s'impose. L'hémangiome dit capillaire est rarement isolé et souvent associé à un lipome sacré, une fossette ou une hypertrichose localisée. L'IRM permet de détecter ces anomalies parfois occultes comme un lipome, une diastématomyélie ou une moëlle attachée. Le diagnostic précoce permet une prise en charge neurochirurgicale évitant l'apparition d'un déficit neurologique [16].



Figure 15 : Hémangiome lombosacré, périnéal et des membres inférieurs associés à une ambiguïté sexuelle au cours d'un syndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR (collection Dr Didier bessis)



Figure 16 : Hémangiome lombosacré et génital, étendu et ulcéré. Un marqueur de dysraphie spinale (collection Dr N. Raison, Montpellier)

7. Risques et complications :

Bien que de nature totalement bénigne, la plupart des HI ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique.

Dans 10% à 15% des cas, un traitement est nécessaire en raison des complications : les HI peuvent, de part leur localisation ou leur taille, mettre en jeu les fonctions vitales, entraîner une gêne fonctionnelle ou se compliquer localement d'une ulcération douloureuse. Lorsque l'HI n'entraîne aucune complication de ce type, il peut être à l'origine d'un préjudice esthétique important, particulièrement lorsqu'il est situé sur des zones exposées au regard, Ces HI requièrent un traitement [2].

7.1-Risque vital :

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont exceptionnelles et précoces. Les manifestations sont de deux types :

➔La détresse respiratoire qui peut compliquer les hémangiomes des voies aériennes supérieures et en particulier l'hémangiome sous-glottique. C'est une urgence thérapeutique qu'il faut absolument rechercher devant un hémangiome «en barbe » S3, en réalisant une fibroscopie sous anesthésie générale ;

➔L'insuffisance cardiaque qui peut compliquer les hémangiomes particulièrement extensifs, les hémangiomes hépatiques et l'hémangiomatose miliaire disséminée. Elle se recherche par échographie abdominale et/ou cardiaque [6].

7.2- Risque fonctionnel :

Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel sont les formes péri-orificielles.

7.2.1-Hémangiomes palpébraux :

Les hémangiomes palpébraux peuvent être responsables d'occlusion palpébrale complète ou d'une compression sur le globe oculaire et sur la cornée.

La fonction visuelle peut être définitivement altérée, avec persistance de séquelles telles qu'un strabisme, un astigmatisme ou une amblyopie.

L'amblyopie, qui est la complication la plus sévère survient en moyenne dans 43 à 60 % des cas, et résulte d'une anisométrie et/ou d'une privation visuelle qui modifie la clarté de l'image sur la rétine. Elle survient surtout quand l'axe visuel est atteint, par exemple lors d'une occlusion palpébrale.

L'astigmatisme résulte d'une pression sur la cornée qui dédouble l'image sur la rétine. Cela survient surtout avec les hémangiomes des paupières supérieures.

Le strabisme survient dans environ 1/3 des cas, par amblyopie ou par atteinte des muscles extra-orbitaires.

Plus rarement, une atrophie optique peut survenir par compression du nerf optique.

Par ailleurs, dans un groupe de 63 enfants porteurs d'hémangiome péri-oculaire, 40% de ceux qui avaient une atteinte palpébrale isolée et 87 % de ceux qui avaient une atteinte orbitaire intra et/ou extraconale avaient un astigmatisme et/ou une amblyopie. Le meilleur témoin d'un envahissement orbitaire est clinique avec déplacement du globe oculaire.

Il faut répéter régulièrement les examens ophtalmologiques pendant la phase de croissance, et l'IRM peut s'avérer utile pour explorer les localisations orbitaires intra et/ou extraconales [6].



Figure 17 : Hémangiome palpébral. Dr Z.Himeur, Dr O.Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen



Figure 18 : Hémangiome palpébral. Dr Z.Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

7.2.2-Hémangiomes labiaux :

Les hémangiomes labiaux peuvent gêner la succion et s'ulcérer facilement et retentir sur le développement des structures maxillodentaires.

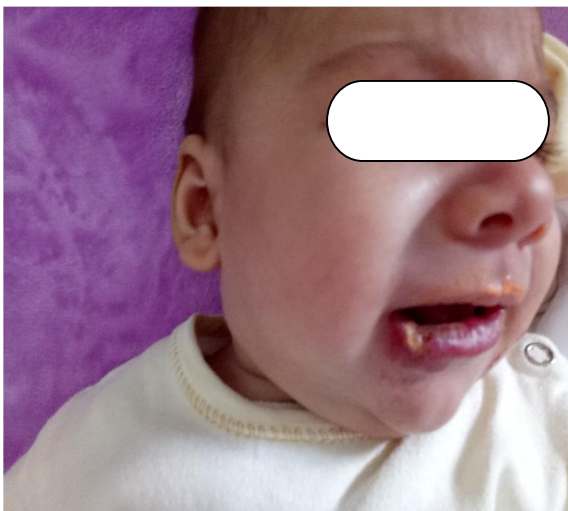


Figure 19 : Hémangiome labial. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

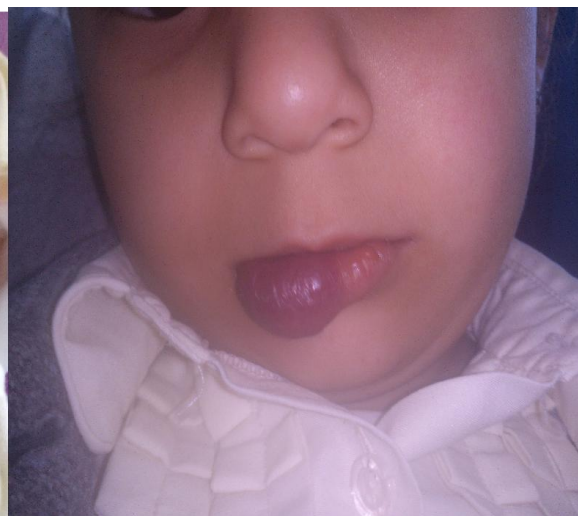


Figure 20 : Hémangiome labial. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene stambouli Service de dermatologie. CHU Tlemcen

7.2.3-Hémangiomes nasaires :

Les hémangiomes nasaires peuvent menacer et déformer les structures nasaires sous-jacentes lors d'un épisode de nécrose.

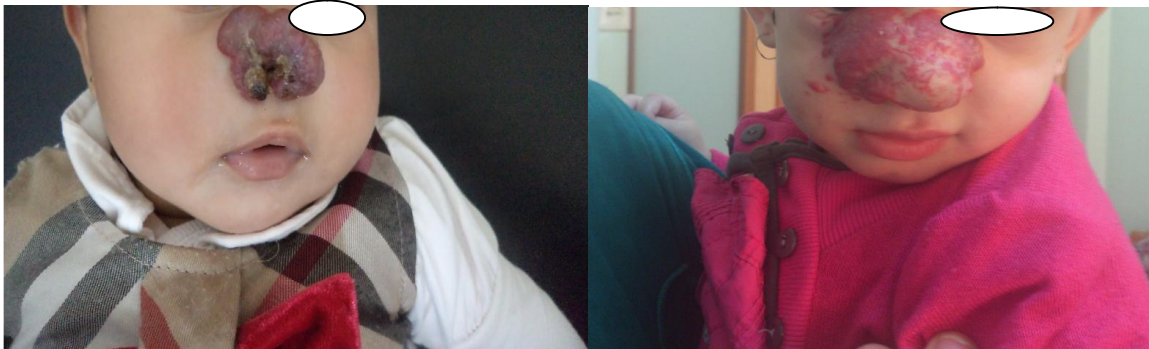


Figure 21 : Hémangiome nasaire. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

Figure 22 : Hémangiome nasaire. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

7.2.4-Hémangiomes de l'oreille :

Les hémangiomes de l'oreille peuvent entraîner une fermeture, une infection du conduit auditif et une surdité séquellaire.



Figure 23 : Hémangiome de l'oreille. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen



Figure 24 : Hémangiome de l'oreille. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

7.2.5-Hémangiomes pré mammaires :

Les hémangiomes pré mammaires peuvent altérer les futures glandes mammaires, ils peuvent également être à l'origine d'un préjudice esthétique important.



Figure 25 : Hémangiome pré-mammaire. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

7.2.6-Hémangiomes infantiles des mains et des pieds :

Les HI situés au niveau des mains et des pieds peuvent être source de gêne fonctionnelle : préhension, marche... [2,6].



Figure 26 : Hémangiome des mains. Dr Z. Himeur, Dr O Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen



Figure 27 : Hémangiome des pieds. Dr Z. Himeur, Dr O Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

7.3-Complication locale : L'ulcération

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

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

L'ulcération est très douloureuse, à l'air libre comme au contact, Elle nécessite des soins locaux bien conduits (ex. pansement hydrocolloïde, pansement hydrocellulaire avec adjonction de corps gras ou de pâte à l'eau (notamment dans les HI du siège) pour le rendre non adhérent à la plaie), similaires aux soins apportés à la peau des grands brûlés. Le moment des soins, souvent pénible, doit être encadré par la prescription d'antalgiques adaptés. Elle peut se compliquer de surinfection et d'hémorragies. Ces saignements ne sont pas toujours bien évalués par les parents et peuvent entraîner une anémie sévère avec nécessité de transfusion.

La cicatrisation est souvent longue et délicate malgré des soins locaux bien conduits. Lorsque la cicatrisation n'est pas obtenue, il faut envisager un traitement de l'HI par bêtabloquants en voie systémique [2,6].



Figure 28 : Hémangiome ulcéré du dos. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

Figure 29 : Hémangiome ulcéré du nez. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

7.4-Risque esthétique :

Les formes qui mettent en jeu le pronostic esthétique sont :

*les formes extensives et télangiectasiques, en particulier des régions découvertes et de la sphère périnéale, ou les phénomènes de nécrose sont importants ;

*les hémangiomes Centro faciaux aux conséquences difficiles à réparer.

Dans tous les cas, les hémangiomes infantiles sont responsables au minimum d'une altération esthétique transitoire avec retentissement psychologique tout d'abord chez les parents, puis chez l'enfant lorsqu'il grandit et qu'il rentre en collectivité [6].



Figure 30 : Hémangiome Jugal. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene Stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen



Figure 31 : Hémangiome nasal. Dr Z.Himeur, Dr O Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

8. Diagnostic :

8.1-Diagnostic d'hémangiome infantile :

Son diagnostic est clinique et simple dans sa forme typique : apparition quelques semaines après la naissance (Parfois présent à la naissance) et l'évolution triphasique (croissance postnatale brutale, stabilisation et régression lente).

Classiquement, il se présente sous forme d'une masse tubéreuse rouge, d'une masse sous-cutanée ou d'une forme mixte. En dehors de la forme classique, plusieurs formes cliniques aux potentiels évolutifs très différents ont été décrites. Le diagnostic peut alors devenir difficile [11], et on aura alors recours aux examens d'imagerie :

L'écho-doppler couleur est, en première intention, l'examen non invasif de choix. Il met en évidence une masse tissulaire sous-cutanée bien limitée, arrondie, de contenu hétérogène, avec des plages hypo-échogènes. La lésion est hyper vascularisée à flux rapide de type veineux et artériel avec des résistances basses, et est parfois prise à tort pour une malformation artérioveineuse. Au fil du temps lors de l'involution clinique, on a une diminution des plages hypo-échogènes et une augmentation de l'échogénicité, en rapport avec le résidu fibro-adipeux qui remplace progressivement le tissu vasculaire. Il n'y a pas de calcification. La confrontation clinique et radio-clinique est indispensable et permet de diagnostiquer une malformation capillaro-veineuse, lymphatique, ou d'autres tumeurs dont la coloration parfois bleutée peut être trompeuse

L'IRM plus exceptionnellement pratiquée montre une masse bien circonscrite, en iso-signal T1, hyper-signal T2 hétérogène, avec une prise de contraste intense et absence de signaux linéaires au sein de la masse en T1, signant la présence de vaisseaux circulant rapidement. Elle permet également, de préciser les rapports de la lésion avec les tissus avoisinants et son éventuel retentissement sur ceux-ci. Il y'aurait un remplacement graisseux en hyper signal T1 à la phase d'involution.

Une biopsie large en milieu chirurgical devra être impérativement pratiquée en cas de doute diagnostique (hémangioendothéliome kaposiforme, angiome en touffe, métastases de leucémie, de neuroblastome, sarcome, fibromatose, tératome...)

Le marquage Glut-1 positif permet de différencier l'hémangiome infantile, d'une malformation vasculaire ou d'un hémangiome congénital [17].

8.2-Diagnostic différentiel :

Tableau III: Principaux diagnostics différentiels des hémangiomes infantiles [3].

Lésion présente dès la naissance		Tumeur se développant après la naissance	
Anomalie ou tumeur vasculaire	Autres	Anomalie ou tumeur vasculaire	Autres
Hémangiome congénital de type RICH ^{Fig 1a}	Myofibromatose	Granulome pyogénique ou botriomycome (en particulier sur le visage)	Hématome
Hémangiome congénital de type NICH ^{Fig 1b}	Kyste dermoïde	Lymphangiome kystique	Tumeur bénigne: Kyste (dacryocèle si localisation orbitaire), pilomatricome, naevus de Spitz, myofibromatose, neurofibrome, granulome inflammatoire,...
Hémangioendothéliome kaposiforme ou angiome en touffe	Tératome	Malformation veineuse ou glomuveineuse	Tumeur maligne : sarcome (rhabdomyosarcome face, lymphome, Localisations cutanées de neuroblastome ou de leucémie
Angiome plan	Sarcome (fibrosarcome)	Hemangioendothéliome	
Lymphangiome kystique	Localisations cutanées de neuroblastome ou de leucémie (blueberry muffin baby)		
Anomalie veineuse			

8.2.1-Forme cutanée superficielle :

Elle peut poser un problème diagnostique avec : d'autres tumeurs vasculaires bénignes ; d'autres malformations vasculaires [16].

8.2.1.1-Tumeurs vasculaires bénignes :

Le botriomycome ou granulome pyogénique est une tumeur acquise bourgeonnante non épidermée qui saigne facilement, Elle apparaît souvent spontanément après l'âge d'un an, mais aussi après une plaie, un traumatisme ou sur une malformation vasculaire sous-jacente comme une malformation capillaire ou artérioveineuse.

Ses localisations préférentielles sont la tête et le cou (75 %). Histologiquement, il existe une prolifération lobulaire de capillaires avec une coloration très positive pour l'actine musculaire. La physiopathologie de ce granulome est inconnue mais certains auteurs évoquent une réaction à un traumatisme ou une infection [18, 19].



Figure 32 : granulome pyogénique. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie CHU Tlemcen.

8.2.1.2-Malformations vasculaires :

AP Il peut être difficile de différencier un hémangiome cutané dit télangiectasique ou un hémangiome débutant en plaque non papuleux d'une malformation capillaire.

L'épaississement du tégument dans les premiers mois de vie permet de redresser le diagnostic en faveur de l'hémangiome [20].



Figure 33 : malformation vasculaire. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie CHU Tlemcen.

8.2.2-Forme sous-cutanée :

C'est surtout cette forme clinique en période postnatale qui peut être difficile à différencier.

8.2.2.1-Tumeurs vasculaires bénignes acquises :

L'angiome en touffe et l'hémangioendothéliome kaposiforme ont une présentation clinique différente des hémangiomes classiques.

- **Angiome en touffes (angioblastome) :** est une tumeur acquise qui se développe chez l'enfant avant l'âge de cinq ans. Il se présente sous la forme d'une plaque infiltrée

scléreuse dure et de coloration cutanée normale qui va évoluer en une plaque violette parfois recouverte de nodules rouges. Il peut y avoir une hypersudation ou une hypertrichose localisée. Il atteint préférentiellement le cou, les épaules et la racine des membres [21-24].

- **Hémangioendothéliome kaposiforme** : est cliniquement proche. Il se développe aussi précocement et se présente sous la forme d'une plaque rouge infiltrante.

Ces deux tumeurs peuvent être présentes chez un même malade et certains auteurs ont évoqué l'hypothèse d'un même spectre de tumeur vasculaire [25,26].

Elles se diffèrent des hémangiomes immatures par leur caractère infiltrant et scléreux. Elles sont plus agressives car elles peuvent évoluer vers une thrombopénie majeure connue sous le nom de phénomène de Kasabach-Merritt. La biopsie chirurgicale est parfois nécessaire pour confirmer le diagnostic lorsque la nature angiomateuse n'est pas évidente. L'angiome en touffes se caractérise par la présence d'amas lobulaires de capillaires avec des lumières virtuelles et des espaces vasculaires ayant l'aspect de vaisseaux lymphatiques et une absence d'atypie cellulaire et de mitoses. La nature vasculaire des cellules est confirmée par immunohistochimie

L'hémangioendothéliome kaposiforme se présente sous forme de lobules vasculaires coalescents s'infiltrant dans l'hypoderme et les tissus sous-jacents. On peut noter des atypies cellulaires et il existe, comme dans la maladie de Kaposi, des fentes vasculaires bordées de cellules fusiformes [27,28].



Figure 34 : HEK compliqué d'un phénomène de Kasabach Merritt. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie CHU Tlemcen.

- **Myofibromatose infantile** : C'est une tumeur rare fibroblastique et vasculaire. Elle peut se présenter sous forme d'un nodule unique solitaire ou sous forme de nodules multiples. Ces nodules se situent dans un tiers des cas au niveau de la tête et du cou. Ils sont rouges violacés, durs ou rénitents, parfois recouverts de télangiectasies.

Le pronostic est bon dans la forme solitaire avec régression du nodule. Dans la forme disséminée, il existe un risque d'atteintes viscérales et osseuses. Cliniquement, l'aspect peut évoquer celui d'un hémangiome, mais l'échographie-doppler, en identifiant une

densité vasculaire beaucoup plus faible, permet de les différencier. Le diagnostic de myofibromatose infantile nécessite une biopsie qui va révéler une double prolifération fusocellulaire périphérique et vasculaire centrale [29,30].

8.2.2.2-Tumeurs vasculaires bénignes congénitales :

L'hémangiome congénital est une tumeur vasculaire bénigne qui est présente déjà à la naissance. On distingue deux formes :

- **Les RICH (*rapidly involuting congenital hemangioma*)** : qui régressent rapidement dans les 14 mois. Le RICH est une tumeur sous-cutanée violette, ferme et chaude. La rapidité de sa régression entraîne souvent une aire de lipotrophie associée à un excès cutané. Les localisations les plus fréquentes sont les membres, à proximité des articulations, ou la région périauriculaire



Figure 35 : Hémangiome congénital RICH. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie CHU Tlemcen.

- **Les NICH (*non involuting congenital hemangioma* :)** qui ne régressent jamais. Ils se présentent sous la forme d'une plaque moins en relief, chaude, bleutée, télangiectasique et souvent entourée d'un halo plus pâle, et sont parfois diagnostiqués au cours d'une échographie prénatale et n'ont pas de prédominance féminine contrairement aux hémangiomes infantiles.

NICH et RICH n'ont jamais l'aspect « framboise » des hémangiomes cutanés. L'échographie-doppler montre une masse vasculaire avec des vaisseaux à flux rapide mais aussi à flux plus lent dont le nombre est plus important en phase de régression. Des microfistules artérioveineuses sont détectées dans le NICH. L'artériographie et l'IRM ne permettent pas de différencier NICH, RICH et hémangiome infantile contrairement à la biopsie. Cette biopsie chirurgicale est parfois nécessaire. L'histologie montre alors que les

hémangiomes congénitaux n'ont pas de réactivité pour le marqueur GLUT1, antigène vasculaire présent dans 100 % des hémangiomes infantiles et dans les vaisseaux du placenta. Il existe des critères histologiques différents pour chacune de ces deux entités. Le RICH est constitué par des lobules faits de vaisseaux de tous les calibres, des lymphatiques contenant des thrombi et des dépôts d'hémosidérine. Ces lobules sont entourés d'une fibrose dense et le nombre de veines augmente en phase de régression. Les NICH ont des lobules plus larges avec des vaisseaux présentant des cellules endothéliales en « clous de tapissier ». Au centre des lobules, les vaisseaux ont une paroi fine, une forme étoilée et sont différents des vaisseaux centrolobulaires des hémangiomes infantiles. Il existe aussi des communications entre artères et veines réalisant des fistules artérioveineuses microscopiques. Contrairement à l'organisation régulière des péricytes dans les hémangiomes infantiles, les fibres de réticuline sont dispersées au hasard entre les capillaires. Le diagnostic entre RICH et hémangiome infantile localisé ou NICH et hémangiome en phase de régression peut donc être difficile. L'histoire clinique et l'évolution permettent souvent la distinction car les séquelles du RICH ou la présentation d'un NICH sont différentes d'un hémangiome infantile [31-34].



Figure 36 : NICH. Collection Dr Z.Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie CHU Tlemcen



Figure 37 : NICH. Collection Dr Z.Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie CHU Tlemcen

8.2.2.3-Autres tumeurs non vasculaires bénignes (DYSRAPHIE) :

- **Hernie de tissu cérébral ou méningé :** Au niveau de la face, sur la ligne médiane, il faudra éliminer une hernie de tissu cérébral ou méningé qui contre-indique la biopsie en raison du risque d'encéphalite septique [16].

- **Gliome nasal et l'encéphalocèle :** Le gliome nasal se présente sous forme d'une protrusion rouge ou violette très proche cliniquement d'un hémangiome. Contrairement à l'hémangiome, il est congénital et ne grandit donc pas après la naissance. Le siège est extranasal au niveau de la racine du nez mais il peut aussi être intranasal ou les deux. Le gliome nasal et l'encéphalocèle ont le même aspect clinique et histologique mais l'encéphalocèle est relié à l'espace sous-arachnoïdien par le biais d'une cavité sinusienne alors que le gliome nasal a perdu cette connexion avant la naissance. Un scanner et un avis

neurochirurgical doivent précéder le geste chirurgical. L'histologie montre un enchevêtrement de tissu neural et fibreux avec parfois quelques vaisseaux dilatés. Toute masse sous-cutanée médiane qui ne présente pas les caractéristiques classiques d'un hémangiome infantile doit faire rechercher le diagnostic de gliome nasal ou d'encéphalocèle avant de proposer tout geste chirurgical [16,35].



**Figure 38 : gliome nasale. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli
Service de dermatologie CHU Tlemcen.**

- *Kyste dermoïde* : C'est une petite tuméfaction bleutée siégeant au niveau de la face, acquise ou congénitale, sous-cutanée dure, parfois adhérente à l'os sous-jacent. Il résulte du développement dysembryoplasique d'une inclusion épithéliale et siège dans les régions de fentes embryonnaires comme la région périorbitaire en particulier la queue du sourcil, la racine du nez ou les fontanelles. Il peut augmenter de volume ou devenir inflammatoire. L'échographie permet de le différencier d'un hémangiome en montrant une tumeur non vasculaire kystique avec des inclusions pilosébacées et sudorales plus ou moins bien différenciées [36].



**Figure 39 : kyste dermoïde. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli
Service de dermatologie CHU Tlemcen.**

8.2.2.4-Tumeurs malignes :

- **Rhabdomyosarcome** : Le rhabdomyosarcome infantile est une des tumeurs infantiles les plus fréquentes. Elle atteint principalement la tête et le cou, les extrémités et le tractus génito-urinaire. Ce sarcome agressif se présente comme une tumeur infiltrée, dure, adhérente aux plans sous-cutanés avec une surface lisse brillante et parfois recouverte de télangiectasies. Elle augmente rapidement de volume et les métastases sont fréquentes malgré les traitements. La biopsie chirurgicale doit être faite rapidement pour confirmer la nature sarcomateuse. L'immunohistochimie montre une positivité pour la desmine et la myoglobine indiquant une différenciation musculaire [37,38].

- **Fibrosarcome** : Le fibrosarcome apparaît dans 75 % des cas dans la première année de vie. Comme les hémangiomes, il peut être congénital ou acquis. Son aspect est érythémateux, recouvert d'une peau plus brillante avec de grosses veines dilatées anormalement visibles. L'ulcération peut survenir mais, contrairement à l'hémangiome, elle est secondaire à une nécrose tumorale et non à une prolifération exophytique angiomateuse. L'aspect est alors celui d'un cratère volcanique avec une nécrose centrale. La palpation est plus ferme que celle de l'hémangiome. L'IRM montre une tumeur avec un rehaussement inhomogène en T2. L'artériographie révèle une angiogenèse intense comme dans l'hémangiome, mais avec des vaisseaux anormaux de calibre important, un blush capillaire inhomogène et des veines de drainage tortueuses et élargies. Comme toute tumeur maligne, et en particulier les sarcomes, une coagulation intravasculaire localisée ou disséminée peut être observée avec baisse du fibrinogène, augmentation des D-dimères et thrombopénie modérée. Ces anomalies sont différentes de la thrombopénie sévère par captation plaquettaire que l'on observe dans le syndrome de Kasabach-Merritt [39].

- **Hémangiopéricytome** : L'hémangiopéricytome est une tumeur rare, de localisation préférentielle au niveau de la région cervicofaciale. Il se présente sous forme d'une masse sous-cutanée érythémateuse augmentant progressivement de taille. Compte tenu de la présence de shunts artérioveineux au sein de la tumeur, les artères nourricières et le drainage veineux peuvent être très augmentés. La biopsie chirurgicale est indispensable pour le diagnostic mais nécessite parfois une embolisation artérielle pour éviter un saignement peropératoire. En histologie, cette tumeur maligne se présente sous forme d'une prolifération multilobulaire de cellules fusiformes et des cellules primitives périvasculaires rondes avec un cytoplasme pâle. L'hémangiopéricytome de l'enfant est moins agressif que celui de l'adulte et répond mieux à la chimiothérapie. Une surveillance prolongée pour dépister d'éventuelles récurrences est indispensable [40].

8.2.2.5-Malformations vasculaires ou cutanées :

- **Malformation veineuse** : Quelle que soit sa localisation, le diagnostic peut hésiter entre un hémangiome se développant progressivement sous forme d'une masse sous cutanée bleutée, et une malformation veineuse au début de son évolution. L'augmentation de volume de la malformation en position déclive et l'échographie-doppler permettent le diagnostic [16].



Figure 40 : malformation vasculaire
Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen



figure 41 : malformation vasculaire
Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli. Service de dermatologie. CHU Tlemcen

-Malformation lymphatique : Une malformation lymphatique peut augmenter rapidement de volume après un traumatisme ou une infection. L'aspect clinique n'est pas bleuté, mais peut devenir érythémateux s'il y a inflammation. Le diagnostic est d'abord clinique, mais dans les cas difficiles, l'échographie-doppler permet d'éliminer une tumeur vasculaire à haut débit [20].



Figure 42 : malformation lymphatique. Collection Dr Z. Himeur, Dr O. Boudghene stambouli Service de dermatologie CHU Tlemcen.

-Malformation artérioveineuse : Une malformation artérioveineuse au début de son évolution peut être difficile à diagnostiquer. À la naissance, elle peut se présenter sous la forme d'une macule érythémateuse qui augmente rapidement de volume avec émergence de veines dilatées superficielles et augmentation de la chaleur locale. Des épisodes de saignement ou de thrombose vasculaire peuvent survenir. Le diagnostic différentiel avec un hémangiome dans lequel les flux rapides persistent malgré l'involution, est parfois impossible à faire et nécessite une artériographie [20].



Figure 43 : Faux angiome plan du membre supérieur droit (chaud, avec masse battante sous-jacente : malformation artério-veineuse) collection Dr Gerard lorette

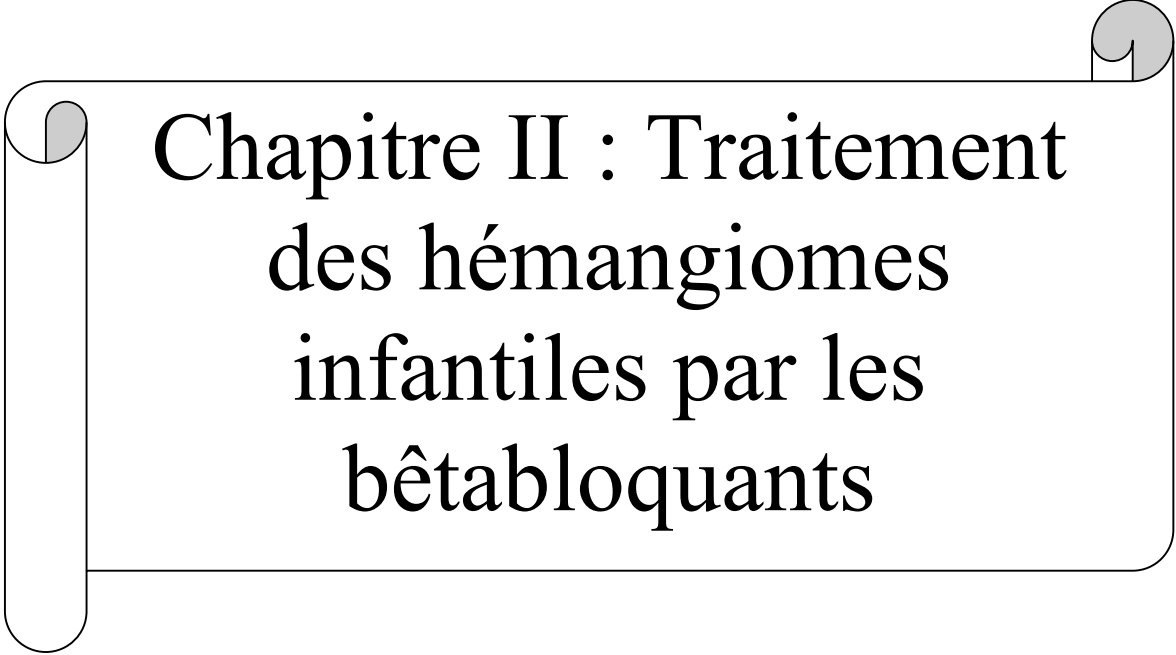


Figure 44 : Malformation artério-veineuse du cuir chevelu en phase de croissance (stade II) Dr Gerard lorette



Figure 45 : Malformation artério-veineuse du front en phase quiescente (stade I), avec un aspect de faux angiome plan (collection Dr Gerard Lorette)

- *Hamartome angioecrine* : L'hamartome angioecrine est une malformation cutanée rare se présentant sous la forme d'un placard rouge violacé mal limité de localisation variable. Il est douloureux et s'accompagne d'une hyperhydrose mais n'est pas infiltré contrairement à l'angiome en touffe. Il se caractérise par une double prolifération vasculaire et sudorale ecchrine [41].



Chapitre II : Traitement
des hémangiomes
infantiles par les
bêtabloquants

1. Généralités :

Les bêta-bloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques, d'utilité majeure dans le traitement des maladies cardio-vasculaires. Leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques dépendent de la molécule considérée, et constituent des critères de sélection. Ainsi, le choix d'un β -bloquant dépendra de l'importance de sa cardiosélectivité, de l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque ou encore de ses effets stabilisants de membrane dû à l'inhibition de courants ioniques. L'importance du métabolisme hépatique et/ou de l'élimination rénale est variable d'une molécule à l'autre et constitue aussi un critère de choix d'un β -bloquant pour un patient donné.

Les β -bloquants sont indiqués en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle et le traitement prophylactique des crises d'angor stable. Ces 2 indications reposent sur leurs effets inotrope et chronotrope négatifs. Ils sont associés à une diminution du débit et du travail cardiaques, ce qui diminue les besoins myocardiques en oxygène, bénéfique dans la prévention des crises d'angor, et est associé à une diminution de la pression artérielle. L'effet antihypertenseur repose aussi sur l'inhibition de la libération de rénine. Des études prospectives ont montré que l'utilisation à long terme de timolol, propranolol ou métoprolol augmente la survie post-infarctus. Certains β -bloquants (carvédilol, bisoprolol, métoprolol LP, nébivolol) ont une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique chronique stable. Leur efficacité dans cette indication semble liée à une diminution du débit cardiaque et du remodelage myocardique. Enfin, la migraine, le traitement des varices œsophagiennes et le tremblement essentiel sont des indications particulières, entre autres, de certains bêta-bloquants.

Les effets indésirables sont rares si les contre-indications sont respectées. Il s'agit de bradycardie, de décompensation d'une insuffisance cardiaque, de vasoconstriction des extrémités, de troubles nerveux centraux à type cauchemars et insomnies ou de rêves particulièrement vivaces, d'aggravation d'un asthme ou d'un syndrome respiratoire obstructif, ou d'épisodes hypoglycémiques chez les sujets diabétiques traités par insuline. Le choix éclairé de la molécule β -bloquante, en fonction de ses propriétés pharmacologiques d'une part et des pathologies associées du patient d'autre part, permet de limiter ces effets. Un traitement par β -bloquant ne doit jamais être arrêté brutalement, au risque de la survenue d'un effet rebond.

Enfin, il faut adapter généralement la posologie des bêta-bloquants en fonction de l'âge du patient et en fonction de la présence d'une insuffisance hépatique et/ou rénale.

Même si la plupart des bêta-bloquants diffèrent par leur pharmacocinétique, ils ont tous à peu près la même efficacité. Seules les différencient les autorisations de mise sur le marché obtenues dans certaines indications respectives différentes [42].

1.1- Effets des β -bloquants

1.1.1-Sur les récepteurs β -1 :

- Réduction de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif)
- Diminution de l'excitabilité cardiaque (effet bathmotrope négatif)
- Diminution de la contractilité myocardique (effet inotrope négatif)
- Diminution de la vitesse de conduction (effet dromotrope négatif)
- Baisse de la production de rénine

Antagoniste : propranolol (*Avlocardyl*)

1.1.2-Sur les récepteurs β -2 :

Contractions des fibres musculaires lisses du poumon et de l'utérus [43].

1.2- Liste de β -bloquants :

1.2.1- β -bloquants cardiosélectifs :

Ils bloquent préférentiellement les récepteurs β -1 (que l'on trouve principalement au niveau cardiaque) avec un effet modéré sur les récepteurs β -2, dont l'activation stimule naturellement la relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux et des bronches. Les bêta-bloquants cardiosélectifs limitent donc la vasoconstriction qui serait induite par les bêta-bloquants non sélectifs, notamment au niveau des extrémités des membres (Syndrome de Raynaud) ainsi qu'un éventuel phénomène de bronchoconstriction (et donc le risque de bronchospasme chez les individus prédisposés à l'asthme).

- *Acébutolol*
- *Aténolol*
- *Bétaxolol*
- *Céliprolol*
- *Bisoprolol*
- *Esmolol*
- *Métoprolol*
- *Nébivolol*

1.2.2- β -bloquants non-cardiosélectifs :

- *Cartéolol*
- *Carvédilol*
- *Labétalol*
- *Lévobunolol*
- *Nadolol*
- *Oxprénolol*
- *Propranolol*

- *Pindolol*
- *Sotalol*
- *Timolol*

1.2.3- β -bloquants avec activité alpha- bloquante :

- *Labétalol*
- *carvédilol*

1.2.4- β -bloquants avec activité sympathomimétique intrinsèque(ASI) :

- *Alprénolol*
- *Oxprenolol*
- *Pindolol*
- *Acébutolol*
- *Cartéolol*
- *Céliprolol*

1.2.5- β -bloquants avec activité stabilisante de membrane(ASM) :

Cette classe de bêta-bloquants présente la particularité de diminuer l'excitabilité cardiaque en agissant sur la genèse du potentiel d'action myocardique. La plupart des différentes molécules concernées et présentés infra ont des fonctions anti-arythmiques dites "quinidine-like" (classe II de Vaughan- Williams). Elles agissent en ralentissant la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, contrôlant l'arythmie ou prévenant le risque d'arythmie. Le sotalol fait exception à cette liste puisqu'il agit en allongeant la durée du potentiel d'action. Ce produit reste un bêta-bloquants, mais il constitue en fait un anti-arythmique amiodarone-like (classe III de Vaughan- Williams).

- *acébutolol*
- *labétalol*
- *nadolol*
- *oxprénolol*
- *penbutolol*
- *pindolol*
- *propranolol*
- *sotalol*

Il est à noter que les différentes classes présentées ne sont pas exclusives : un produit peut posséder des propriétés pharmacologiques multiples [43].

2. Les bêta- bloquants utilisés dans le traitement d hémangiome infantile :

2.1- Propranolol :

2.1.1- Renseignements pharmaceutiques :

*Dénomination commune : chlorhydrate de propranolol

*Nom chimique : (±) chlorhydrate d'isopropylamino-1 (naphthyl-1 oxy)-3 propanol-2

*Formule moléculaire : C₁₆H₂₁NO₂.HCl

*Masse moléculaire : 295,81

*Formule développée :

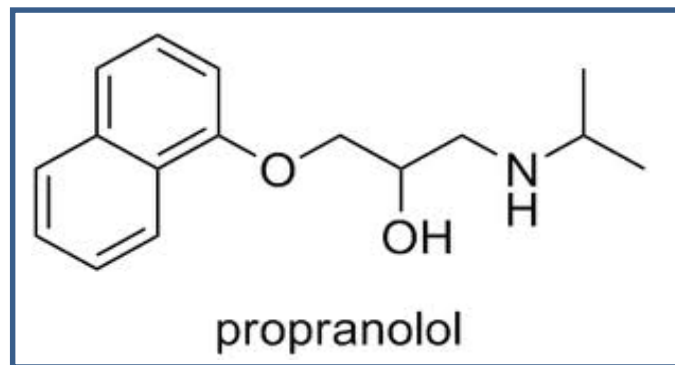


Figure 46 : structure chimique du propranolol [44].

*Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de propranolol est un solide cristallin stable et incolore. Son point de fusion est de 163-164°C. Il est facilement soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans les solvants non polaires [44].

2.1.2- Formes galéniques

2.1.2.1- propranolol 3, 75 mg/ml, solution buvable:

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

*Composition :

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

*Excipients :

Hydroxyéthylcellulose, Saccharine sodique (E954), Arôme fraise, Arôme vanille, Citrique acide (E330), Eau purifiée [45].

2.1.2.2- propranolol 40 mg, comprimé sécable :

Comprimé sécable (rond blanc), boîte de 50, liste I.

***Composition :**

Un comprimé contient 40mg de chlorhydrate de propranolol.

***Excipients :**

Alginate acide (E400), Gélatine, Stéarate de magnésium (E572), Magnésium stéarate (E572)

Excipient à effet notoire : D-mannitol (E421)

2.1.3- Pharmacocinétique

2.1.3.1- Chez l'adulte :

- Absorption distribution :

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

- Distribution :

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

- Biotransformation et élimination :

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

La demi-vie d'élimination plasmatique du propranolol est comprise entre 3 et 6 heures. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines [45].

2.1.3.2- Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de doses répétées de 3 mg/kg/jour d'HEMANGIOL, administrées en 2 prises, a été étudiée chez 19 enfants âgés de 35 à 150 jours lors de l'instauration du traitement. L'évaluation pharmacocinétique a été réalisée à l'état d'équilibre, après 1 ou 3 mois de traitement. Le propranolol a été rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant généralement atteinte 2 heures après l'administration, avec une valeur moyenne correspondante d'environ 79 ng/ml, quel que soit l'âge de l'enfant.

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

Le métabolite 4-hydroxy-propranolol a été quantifié, l'exposition plasmatique à ce métabolite représentant moins de 7 % de l'exposition à la molécule mère [45].

2.1.4- Pharmacodynamie :

Le propranolol est un bêtabloquant caractérisé par trois propriétés pharmacologiques :

- absence d'activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet anti arythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque) [45].

Tableau IV : propriétés pharmacodynamiques des bêtabloquants [46]

	Effets bêta-adrénergiques	Effets bêtabloquants
Effets bêta -1 Cœur rein	Augmentation de la fréquence cardiaque	Effet chronotrope -
	Augmentation de la force de contraction	Effet inotrope -
	Augmentation de l'excitabilité ventriculaire	Effet bathmotrope -
	Augmentation de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire	Effet dromotrope -
	Augmentation de la sécrétion de la rénine par l'appareil juxta glomérulaire	Diminution de la sécrétion de la rénine
Effets bêta-2 Poumons Vaisseaux Foie Muscle squelettique Œil	Broncho dilatation	Broncho constriction
	Vasodilatation périphérique	Vasoconstriction périphérique
	Augmentation de la glycogénolyse	Diminution de la glycogénolyse
	Diminution de la kaliémie par stimulation d'une pompe Na ⁺ /K ⁺ (augmentent les tremblements des extrémités)	Diminution des tremblements
	Augmentation de la lipolyse	Diminution de la lipolyse
	Augmentation de la sécrétion de l'humeur aqueuse (augmentation de la pression intraoculaire : glaucome)	Diminution de la pression intraoculaire

2.1.5- Les effets indésirables :

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

2.1.5.1- Effets indésirables fréquents (1-9,9%) :

- Fatigue,
- Refroidissements des extrémités,
- Ralentissement du rythme cardiaque,
- Des problèmes de circulation du sang au niveau des doigts avec des engourdissements (syndrome de Raynaud),
- Insomnie,
- Cauchemar : On le retrouve souvent dans les études proposées. En effet, le propranolol est un bêtabloquant liposoluble à forte affinité cérébrale [47].

2.1.5.2- Effets indésirables peu fréquents (0,1-0,9%) :

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs de l'estomac).

2.1.5.3- Effets indésirables rares (0,01-0,09%) :

- Sensations vertigineuses,
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquette dans le sang),
- Maladie du cœur (insuffisance cardiaque),
- Anomalies du trouble cardiaque (troubles de la conduction cardiaque),
- Chute de la tension artérielle :

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.

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.

L'étude HEMANGIOL sur 450 enfants permettra de confirmer ou non ce risque. 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 normo tendu [47].

- Difficulté à marcher pouvant être aggravée chez une personne qui boitait déjà (aggravation d'une claudication (action de boiter) intermittente existante),

- Hallucinations, troubles psychiatriques (psychoses, modifications de l'humeur, confusion), impuissance,
- Diverses manifestations sur la peau et les cheveux, notamment des taches rouges (purpura), alopecie (chute de cheveux), des boutons rouges (psoriasis, ou des aggravations d'un psoriasis),
- Sensation de picotement, de fourmillement (paresthésie),
- Sécheresse au niveau des yeux, perturbation de la vision,
- Contraction des bronches rendant la respiration difficile (bronchospasme) : 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 [47].

2.1.5.4- Effets indésirables très rares (< 0,01%) :

- ***Hypoglycémie (taux anormalement bas de sucre dans le sang (hypoglycémie) :***
Les bêta-bloquants s'opposent à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie et masquent les signes adrénérgiques 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.

De nombreux cas sont recensés dans la littérature. Vingt et un cas d'hypoglycémies symptomatiques sous propranolol ont ainsi été décrits et analysés récemment. 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 14mg/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/fiévres, 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. De plus, un arrêt du traitement devrait être envisagé lors des situations de jeûnes ou de prise alimentaire faible [47].

- Apparition de certains anticorps (anticorps antinucléaires) visibles lors d'une prise de sang,

.....Chapitre II : Traitement des hémangiomes infantiles par les bêtabloquants

- Apparition ou aggravation d'une faiblesse musculaire causée par une maladie auto-immune (des cas isolés de myasthénie). Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

2.1.5.5- Effets indésirables de fréquence inconnue :

- Des crises convulsives liées à un taux anormalement bas de sucre (hypoglycémie) chez les enfants et adolescents [48].

2.1.6- Contre-indications du propranolol chez la population pédiatrique :

-Prématuré n'ayant pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines (Pour calculer l'âge corrigé, on soustrait l'âge gestationnel de l'âge équivalent du terme, soit 40 semaines. Cela donne le nombre de semaines de prématurité, qui est alors soustrait à l'âge chronologique).

-Nouveau-né allaité par sa mère traitée par des médicaments contre-indiqués avec le propranolol

-Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

-Asthme ou antécédent de bronchospasme

-Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés

-Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire)

-Bradycardie au-dessous des limites suivantes :

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

-Hypotension artérielle au-dessous des limites suivantes :

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

-Choc cardiogénique

-malformations cardiaques

-Insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement

-Enfants prédisposés à l'hypoglycémie

-Phéochromocytome

-Maladies du système nerveux central

-Fonction rénale réduite [45,49].

2.1.7- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

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

→Enfant recevant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous.

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

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

2.1.7.1- Associations déconseillées :

Inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil, bépridil)

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

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, notamment en début de traitement [45].

2.1.7.2- Associations nécessitant des précautions d'emploi :

**Médicaments cardiovasculaires :*

-Antiarythmiques :

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

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

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

.....Chapitre II : Traitement des hémangiomes infantiles par les bêtabloquants

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

-Digitaliques :

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

-Dihydropyridines :

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

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

Lorsqu'ils sont associés à des bêtabloquants, les médicaments qui diminuent la pression artérielle peuvent entraîner ou aggraver une hypotension artérielle, notamment orthostatique. L'arrêt simultané des bêtabloquants et des antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver le rebond d'hypertension artérielle qui suit l'arrêt brutal de la clonidine et le propranolol doit être arrêté plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine [45].

****Médicaments non cardiovasculaires :***

-Corticoïdes :

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

-Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

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

-Médicaments induisant une hypotension artérielle orthostatique :

Les médicaments qui induisent une hypotension artérielle posturale (dérivés nitrés, inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques,

.....Chapitre II : Traitement des hémangiomes infantiles par les bêtabloquants

agonistes dopaminergiques, lévodopa, amifostine, baclofène ...) peuvent ajouter leurs effets à ceux des bêtabloquants.

-Inducteurs enzymatiques :

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

-Hypoglycémiantes :

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

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

-Hypolipémiants :

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

-Anesthésiques halogénés :

Ils peuvent diminuer la contractilité myocardique et la réponse vasculaire compensatoire en cas d'administration avec le propranolol. Les bêta-stimulants peuvent être utilisés pour contrer le bêta blocage [45].

2.2-Aténolol :

L'aténolol est un bêtabloquant cardio-sélectif, utilisé dans la prise en charge de :

- L'hypertension artérielle ;
- L'angine de poitrine ou infarctus de myocarde.

Introduit en 1976, il a été développé pour remplacer le propranolol dans le traitement de l'hypertension. Diminue l'arrivée des influx nerveux sur le cœur et la contraction des vaisseaux sanguins, réduit la consommation en oxygène du cœur et bloque certaines fonctions du système nerveux sympathique.

C'est un antagoniste des récepteurs β_1 (il bloque ces récepteurs empêchant ainsi leurs activations) responsables de l'augmentation de la fréquence cardiaque. Sous aténolol, le patient verra donc sa fréquence cardiaque (ainsi que sa tension) diminuer.

L'aténolol, mieux toléré sur le plan bronchique, aurait une efficacité similaire à celle du propranolol dans le traitement d'hémangiome infantile [51].

Dans une étude de non-infériorité randomisée chez un petit groupe de malades souffrant d'hémangiomes immatures dans leurs premiers mois de vie, on administrait chez ces enfants soit de l'aténolol 1 x/j ou du propranolol 2 x/j avec un suivi à 2, 4 semaines puis tous les mois jusqu'à six mois. Aucune différence d'efficacité n'est apparue entre les deux groupes, sans effet indésirable significatif. Ces données restent tout de même intéressantes du fait du risque bronchique et glycémique moindre lors de l'administration de l'aténolol. En effet, on rapporte récemment un nourrisson de 3 mois hospitalisé pour une bronchiolite qui recevait du propranolol pour un angiome du menton ; ce dernier traitement n'ayant pas été arrêté lors des crises, il a majoré le côté spastique provoquant l'hospitalisation. Il est ainsi donc impératif d'arrêter le bêtabloquant lors de détresses respiratoires.

Par ailleurs, le propranolol lipophile, en passant la barrière hémato-méningée, est aussi à l'origine de troubles du sommeil, de somnolence et d'irritabilité dans 15 à 25% des cas. Aucune étude n'a jamais analysé ces effets secondaires chez des enfants traités et non traités par propranolol. Ainsi, le nadolol et l'aténolol, bêtabloquants hydrophiles, seraient donc une meilleure alternative pour le futur traitement des hémangiomes [52].

2.3- Timolol Topique :

Les bêtabloquants ont révolutionné le devenir des HI, depuis la découverte fortuite de leur efficacité remarquable par Léauté-Labrèze et al en 2008. Ils sont apparus comme alternative aux corticoïdes qui eux présentaient un taux de réponse modéré et exposaient à de nombreux effets secondaires. Cependant, l'usage des bêtabloquants, notamment le propranolol, par voie générale nécessite l'exclusion de plusieurs contre-indications essentiellement cardiorespiratoires et expose à des effets secondaires systémiques non négligeables à savoir l'hyperkaliémie et l'hypoglycémie. Les HI superficiels non compliqués ne justifient pas un traitement par voie générale. Un traitement par bêtabloquants par voie locale n'exposant pas aux effets systémiques serait l'option thérapeutique la plus convenable pour ces hémangiomes.

Actuellement, le maleate de timolol utilisé dans l'hypertension, les crises cardiaques, et surtout en ophtalmologie dans la prise en charge des glaucomes, a été rapporté comme étant un traitement efficace sur ces HI superficiels sous ses trois formes galéniques : crème, gel topique (0,1% et 0,5%) et collyre ophtalmique (0,25% et 0,5%).

2.3.1- Mécanismes d'action du timolol :

Le timolol est un bêtabloquant non cardio-sélectif similaire au propranolol. Ses mécanismes d'action seraient ceux du propranolol, cette fois ci par voie locale :

- a) une vasoconstriction qui rend les hémangiomes rapidement pâles et mous.
- b) une 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) une induction de l'apoptose des cellules endothéliales des capillaires, démontrée in vitro [53].

2.3.2- L'indication du timolol :

En général, le timolol est indiqué dans les HI superficiels non compliqués.

Cependant, dans la série de Salhi, on retrouve 51 patients porteurs de 70 HI dont 18 hémangiomes ulcérés, et un cas de syndrome PHACE avec HI segmentaire facial exulcéré [54].

2.3.3- Mises en garde et précautions d'emploi :

Aucun bilan pré-thérapeutique n'est nécessaire avant la mise en route du traitement par le timolol topique. Ce dernier, contrairement au propranolol, n'expose à aucun retentissement ni effet systémiques. Il peut être administré à n'importe quel âge.

Cependant, une surveillance clinique est réalisée après le début de traitement afin de détecter des effets indésirables ou d'éventuelles complications [55].

2.3.4- Posologie :

Dans la série de salhi, 100% des patients ont été traité par du timolol collyre 0,5%, ces patients recevaient 10 gouttes x2/jour.

Pour administrer le traitement de la bonne façon, les parents sont amenés à appliquer le timolol sur l'hémangiome en massant légèrement avec les bouts des doigts. Par ailleurs, quelques auteurs ont eu recours à d'autres méthodes comme : l'occlusion de l'HI par un pansement hydrocolloïde ou un film transparent après l'application du timolol [54].

2.3.5- L'âge du début de traitement :

Le timolol topique ne présente aucune contre-indication liée à l'âge. Le traitement peut être démarré dès les premiers jours de vie [55].

2.3.6- Efficacité :

2.3.6.1- Effet du timolol sur les HI :

Les données de la littérature montrent un changement de la coloration rouge à partir de la 2ème- 4^{ème} semaine de traitement. Ainsi quelques auteurs ont observé une diminution progressive du volume de l'HI [56-58].

2.3.6.2- Effet du timolol sur les HI ulcérés :

Dans la série algérienne de Salhi, tous les HI ulcérés ont guéris à 100% avec fermeture en moyenne en 25,2 jours (7 à 56 jours).

Aucun hémangiome ne s'ulcérerait sous collyre. Le timolol collyre semble protéger les HI de l'ulcération [54].

2.3.7- Complications et effets indésirables liés au timolol :

Dans les HI, le timolol a été appliqué par voie topique chez les patients, et par conséquent il était susceptible d'avoir une absorption minimale du médicament dans la circulation sanguine.

Effectivement, aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté dans la majorité des études publiées.

Il paraît que l'absorption systémique du timolol gel est nettement inférieure à celle du timolol collyre. Des études ont montré que la biodisponibilité systémique du timolol gel est minimale par rapport à la solution ophtalmique [59].

Une étude finlandaise faite en 2002 a démontré que la solution ophtalmique du timolol ressemble à celle administrée par voie intraveineuse en termes de biodisponibilité systémique, de cinétique plasmatique, et d'effets cardio-pulmonaires [60].

Et donc, le timolol collyre doit être utilisé avec précaution dans les HI péri-oculaires car l'absorption systémique est plus importante.

2.3.8- Les facteurs influençant la réponse thérapeutique :

Certaines études ont objectivé quelques facteurs pouvant influencer la réponse au traitement par le timolol topique :

- La durée de traitement : plus la durée de traitement est longue plus l'efficacité est importante [61].
- le type : le timolol est plus efficace sur les HI tubéreux que sur les HI de type mixte, et encore moins sur les HI de type sous-cutané [61].
- L'âge : Dans une étude de Yu et Li, le taux de régression chez les patients âgés de 1 à 6 mois était significativement plus élevé par rapport à ceux âgés de 7 à 12 mois. ($p < 0.05$: S) Par contre, aucune différence significative entre les taux d'efficacité n'a été objectivée [62].
- Le timolol serait plus efficace sur les plaques que sur les lésions nodulaires, et sur les lésions en phase proliférative plus que les lésions en phase d'involution [63].

2.3.9- Effet rebond :

Toutes les études effectuées jusqu'à maintenant n'ont pas rapporté d'effet rebond précoce ni tardif [55].

3. Les bêtabloquants dans la population pédiatrique :

3.1- Circonstances de découverte :

En 2006, l'efficacité du propranolol s'était découverte fortuitement dans le service de dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux chez un nourrisson traité pour un HI de la pyramide nasale. Cet enfant avait développé une myocardiopathie hypertrophique alors qu'il était traité par corticothérapie générale pour son HI. Un traitement par propranolol a été débuté à l'âge de 4 mois en raison d'une tachycardie, et de manière quasi immédiate un changement de couleur et un affaissement de son HI était observé. La corticothérapie générale a pu être arrêtée en deux mois, alors qu'il continuait à prendre du propranolol, sans observation d'une augmentation de volume de l'HI. Trois mois plus tard, un second nourrisson dont l'HI facial était très menaçant car il entraînait une fermeture complète de l'œil droit ainsi qu'une déviation des voies aériennes était traité. Chez ce nourrisson, la corticothérapie générale était inefficace après un mois de traitement à forte posologie (3 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines, puis 5 mg/kg/j). Il existait par ailleurs un début de souffrance myocardique, avec une tachycardie. Dès le lendemain de la prise de propranolol, l'HI était ramolli à la palpation et une semaine après, avec une diminution de la prednisone, il pouvait ouvrir spontanément son œil et la masse cervicale était considérablement diminuée. Les corticoïdes ont été arrêtés à l'âge de 4 mois, sans rebond. À l'âge de 6 mois, il ne restait de l'HI que des télangiectasies résiduelles, et le propranolol est arrêté à l'âge de 9 mois [64].

Après avoir observé ces effets, 9 autres enfants avec des hémangiomes problématiques étaient traité par le propranolol (2 mg/kg/jour). Dans tous les cas, les hémangiomes ont pâli dans les 24 heures et diminué de volume dans les mois suivant le début du traitement.

Le 12 juin 2008 Léauté-Labrèze et al. De la Clinique pédiatrique de Bordeaux, publient en première, dans le New England Journal of Médecine, leurs observations concernant le traitement d'hémangiomes complexes chez 11 nourrissons avec propranolol. C'est une observation fortuite qui a incité les auteurs à tester le traitement des hémangiomes par propranolol [65].

3.2- Mécanisme d'action du propranolol dans l'hémangiome infantile :

Le mécanisme d'action du propranolol dans l'HI reste encore mal connu. Cependant plusieurs hypothèses ont été avancées et il n'est pas impossible que le mécanisme soit dû à différents effets cumulés du propranolol :

***Vasoconstriction** : Le propranolol est responsable d'une vasoconstriction périphérique conduisant à un affaissement et un changement très rapide de couleur de l'HI → Palissement et ramollissement rapides des HI.

***Inhibition de l'angiogenèse par une restriction/suppression des gènes VEGF et bFGF** : La régression de l'HAI prenant plus de temps, serait par contre, due à une altération de l'angiogenèse. Les cellules stromales, dendritiques, les péricytes et les mastocytes associés à la prolifération clonale de cellules endothéliales, sont des producteurs d'une multitude de facteurs de croissance proangiogénique (bFGF, VEGF, EGF, etc.), responsables d'une angiogenèse pathologique lors de la phase proliférative.

- Comme une surexpression du VEGF en cas d'hypoxie, provoque une sécrétion de HIF-1 α (hypoxia-include factor -1 α) et une stimulation adrénérergique, il est alors probable que le propranolol exerce ses effets anti-angiogénèse par une diminution de l'expression du VEGF, bFGF (facteurs proangiogéniques) et de l'HIF-1 α → Arrêt de croissance.

***Induction de l'apoptose des cellules endothéliales des capillaires** : Le propranolol induirait également une apoptose des cellules endothéliales des capillaires → Régression [14,15].

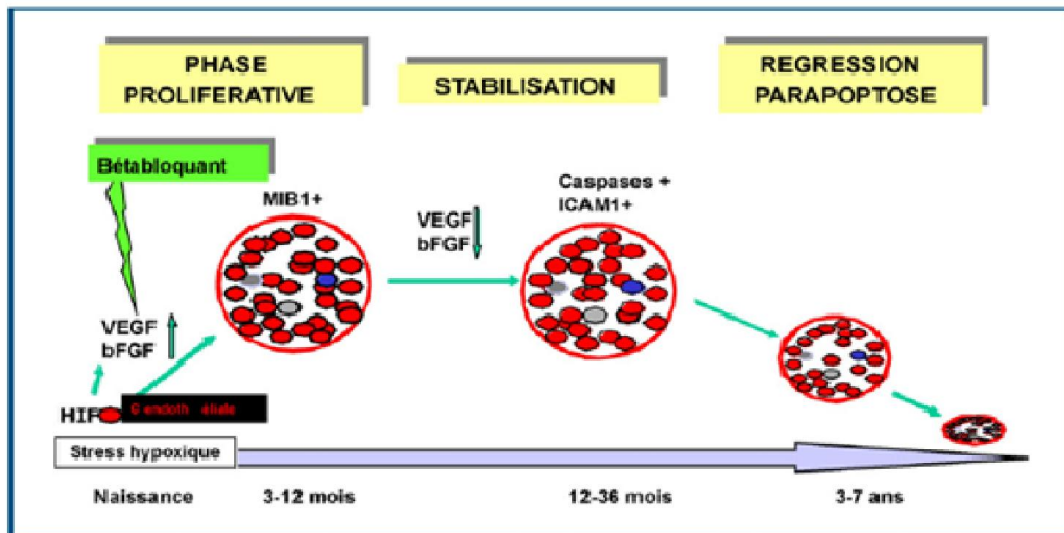


Figure 47 : mécanisme d'action du propranolol [68].

3.3- Indications thérapeutiques du propranolol dans les HI :

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

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

Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois [45].

Tableau V : Principales indications de traitement des hémangiomes infantiles [69].

<p><i>Risque vital (Rare)</i></p> <p>Hémangiome sous-glottique</p> <p>Hémangiome de grande taille : risque d'insuffisance cardiaque (hémangiome hépatique)</p> <p>Hémangiome cérébral ou médullaire (risque de compression)</p> <p>Hémangiome digestif (hémorragies)</p> <p><i>Risque fonctionnel</i></p> <p>Hémangiome orbitaire ou palpébral : risque d'amblyopie</p> <p>Hémangiome du conduit auditif</p> <p>Hémangiome labial</p> <p>Hémangiome nasal</p> <p>Hémangiome région périnéale à proximité d'un orifice</p> <p><i>Hémangiome ulcéré</i></p> <p>Hémangiome située dans une zone de frottement</p> <p>(Siège, lèvres, dos...), hémangiome segmentaire</p> <p><i>Hémangiome avec risque esthétique</i></p> <p>Hémangiome de la face de grande taille</p> <p>Hémangiome nodulaire du nez, des lèvres ou de la paupière</p> <p>Hémangiome du mamelon chez une fille</p>
--

3.4- Initiation et bilan pré thérapeutique :

L'initiation du traitement est effectuée en milieu hospitalier spécialisé soit en hôpital de jour, soit au cours d'une courte hospitalisation de 24 heures en fonction des centres. Cette instauration doit se faire le plus précocement possible, dès la période néonatale si besoin, pendant la phase de croissance de l'hémangiome infantile. Il semble cependant que le propranolol soit également efficace sur les hémangiomes volumineux persistants après l'âge d'un an [70].

Avant toute mise sous traitement par propranolol il est impératif de faire Un bilan pré thérapeutique comprenant :

- L'échographie cardiaque ;
- L ECG ;
- La mesure de la tension artérielle ;
- La mesure de la fréquence cardiaque ;
- La mesure du rythme respiratoire ;
- La mesure de la glycémie ;
- un bilan hépatique et rénal [2].

3.5- Surveillance :

La Surveillance de patient doit être effectuée à l'hôpital pendant les premières 48 heures :

Avant traitement : mesure de fréquence cardiaque et de la tension artérielle, ECG 12 dérivations 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 dérivations

Après la sortie : fréquence cardiaque et tension artérielle après 1 et 4 semaines, ensuite toutes les 8 semaines [49].

3.6- Posologie et mode d'administration du propranolol :

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour, répartie en deux prises séparées de 9 heures.

Il est conseillé d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, de la manière suivante :

- 1 mg/kg/jour la 1ere semaine,
- Puis 2 mg/kg/jour la 2eme semaine,
- Puis 3 mg/kg/jour en dose d'entretien.

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

Le médicament doit être administré par voie orale pendant ou juste après un repas afin d'éviter le risque d'hypoglycémie.

Il doit être administré directement dans la bouche de l'enfant à l'aide d'une seringue graduée.

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

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

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

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

Au cours de la phase de titration, chaque augmentation posologique doit être réalisée sous surveillance médicale dans les mêmes conditions que pour l'administration de la dose initiale. Après la phase de titration, la dose sera réajustée par le médecin en fonction de l'évolution du poids de l'enfant. Une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un réajustement de la posologie doivent être effectués au moins une fois par mois [45].

3.7- Durée du traitement :

La durée optimale du traitement n'est pas connue, mais dépend probablement de :

- le type d'hémangiome (superficiel ou profond)
- L'âge de début du traitement.

En cas de durée insuffisante, il existe un risque de rechute de l'hémangiome à l'arrêt du traitement avec ré-augmentation progressive du volume et recoloration de la composante superficielle.

Afin de limiter ce risque de récurrence, il semble nécessaire de maintenir le traitement jusqu'à la fin de phase de croissance :

- 4 à 6 mois pour un hémangiome superficiel,
- 1 an pour un hémangiome profond ou segmentaire.

Après une durée de traitement suffisante, il est souvent observé une augmentation discrète et transitoire du volume de l'hémangiome pendant 2 à 3 jours après l'arrêt du propranolol : cela n'est pas une indication à une reprise du traitement. Il n'y a pas de recommandation concernant une éventuelle décroissance progressive de la posologie [70].

3.8- Efficacité :

L'efficacité de propranolol dans le traitement des HI se traduit par un affaissement et un palissement de la lésion. Elle est quasi constante, rapide (particulièrement lors de la phase proliférative de l'HI) et objective en deux mois.

Le traitement aboutit à une régression plus ou moins complète de l'HI. Dans les cas les plus favorables, il ne persiste à l'arrêt du traitement que quelques télangiectasies résiduelles, aspect que l'on n'obtient habituellement qu'au bout de plusieurs années de régression. Une résurgence (réaugmentation de volume, recoloration) de l'HI est observée si le traitement est stoppé avant la fin de la période de croissance de l'HI.

Lorsque le traitement est conduit jusqu'à la fin de la période proliférative, une légère recoloration de l'HI peut être observée à l'arrêt du traitement.

Il est à noter la possibilité d'une éventuelle résistance au traitement dans certains cas avec des HI n'évoluant pas favorablement sous traitement. De façon étonnante, il a également été observé des récurrences tardives à distance de l'arrêt du traitement (à l'âge d'environ 18 mois) dans le cas de formes profondes pures péri-oculaires [2].

Dans les cas d'hémangiomatose miliaire avec hémangiomes hépatiques, Mazereeuw-Hautier *et al* ont mis en évidence une diminution d'au moins 50 % de la taille, voire une disparition des hémangiomes hépatiques dans 8 cas sans effet secondaire. De façon notable, les auteurs rapportaient également une normalisation du débit cardiaque dans les 3 cas associés à une insuffisance cardiaque et une normalisation de l'hypothyroïdie dans un délai d'un mois.

Enfin, le propranolol a montré une efficacité dans les cas d'hémangiomes infantiles ulcérés d'une part avec un effet antalgique obtenu en 14,5 jours en moyenne et d'autre part avec l'obtention d'une cicatrisation en 4,3 semaines dans 30 cas sur 33.

Le propranolol a également été utilisé sous forme topique (en gel), et notamment sur de petits hémangiomes orbitaires. Le traitement semble efficace, mais les données sont encore peu nombreuses et les modalités du traitement restent à préciser [70]

3.9- Tolérance :

La tolérance du propranolol est globalement excellente avec un recul actuel de plus de 40 ans en pédiatrie dans des indications non dermatologiques.

Quelques effets indésirables sont classiques, mais rarement graves : cauchemars, froideur des extrémités, reflux gastro œsophagiens [70]

3.10- Précautions d'emploi :

Avant la mise sous traitement par propranolol :

Un dépistage des risques associés à l'utilisation de propranolol doit être réalisé.

Une analyse des antécédents médicaux et un examen clinique complet doivent être effectués.

Les contre-indications doivent être recherchées et les effets indésirables doivent être notés.

Les interactions médicamenteuses doivent être évitées.

3.10.1- Le syndrome PHACES :

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

.....Chapitre II : Traitement des hémangiomes infantiles par les bêtabloquants

différence de vascularisation cérébrale avant et après propranolol. 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.

Les enfants qui présentent 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 avant d'envisager un traitement par le propranolol [47].

3.10.2 : Affections cardiovasculaires :

On diagnostiquera une bradycardie si la fréquence cardiaque diminue de plus de 30 BPM par rapport à la fréquence initiale. La bradycardie est définie comme une fréquence cardiaque inférieure aux limites suivantes :

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

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

3.10.3 -Hypoglycémie :

Le propranolol peut aggraver les hypoglycémies survenant chez l'enfant, notamment en cas de jeûne, de vomissements ou de surdosage.

Ces hypoglycémies peuvent se présenter exceptionnellement sous forme de crise convulsive et/ou de coma.

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

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

3.10.4- Affections respiratoires :

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

3.10.5- Insuffisance cardiaque :

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

3.10.6- Allaitement :

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

3.10.7- Insuffisance hépatique ou rénale :

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

3.10.8- Hypersensibilité :

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

3.10.9- Anesthésie générale :

Les bêtabloquants entraînent une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.

Lorsqu' une intervention chirurgicale est programmée, le traitement par bêtabloquant doit être interrompu au moins 48 heures avant l'intervention.

3.10.10- Hyperkaliémie :

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

3.10.11- Psoriasis :

Chez les patients souffrant de psoriasis, des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants ; l'indication mérite d'être pesée [45].

3.11- Surdosage :

Un surdosage peut avoir pour conséquences :

- une bradycardie,
- une hypotension,
- une insuffisance cardiaque aiguë,
- et un bronchospasme [50].

Les mesures à prendre sont les suivantes :

Le patient doit être placé sous monitoring cardiaque et sous surveillance des signes vitaux, de l'état mental et de la glycémie. Des liquides en intraveineux en cas d'hypotension artérielle et de l'atropine en cas de bradycardie doivent être administrés. L'administration de glucagon puis de catécholamines doit être envisagée si le patient ne répond pas de manière appropriée aux liquides en intraveineux [45].



*Partie
pratique*



Patients et méthodes

1-Objectifs :

1.1. L'objectif principal :

Evaluer la réponse thérapeutique aux bêtabloqueurs.

1.2. Les objectifs secondaires :

Identification :

- Des effets secondaires du traitement.
- Echec thérapeutique.

2-Type d'étude :

Une étude descriptive longitudinale sur de nouveaux patients et sur dossier, porteurs d'hémangiomes infantiles et sous bêtabloquants au niveau du service de dermatologie du CHU de Tlemcen.

3-Durée de l'étude :

18 mois (Novembre 2015- Mai 2017).

4-Population :

4.1. Les critères d'inclusion :

Les nourrissons avec un hémangiome infantile prolifératif consultant au niveau du service de dermatologie CHU Tlemcen ou orientés par les médecins des villes de l'Algérie

4.2. Les critères de non inclusion :

- Nourrissons porteurs d'une anomalie vasculaire ne correspondant pas à un HI ;
- Nourrisson âgé de moins de 5 semaines ;
- prématuré d'âge corrigé inférieur à 5 semaines ;
- nouveau-né allaité par une mère traitée par des médicaments contre-indiqués en association avec le B Bloqueur ;
- les antécédents d'asthme ou de bronchospasme ;
- les enfants atteints de syndrome PHACES chez qui on a dépisté des sténoses des artères intracrâniennes ;
- Nourrissons ayant reçu un autre traitement (corticothérapie...)
- Patients les pathologies cardio-vasculaires suivantes :
 - les troubles du rythme à type de bradycardie.
 - les blocs auriculo-ventriculaires des 2 e et 3 e degrés.
 - une insuffisance cardiaque non contrôlée.
 - une hypotension artérielle.
 - les troubles artériels périphériques sévères.

5-Critère de jugement principal :

-Évolution de l'hémangiome à 24 semaines par rapport à l'état initial.

L'évolution est déterminée sur la base d'évaluations qualitatives sur photographie.

•Une réponse thérapeutique est définie par la résolution complète de l'hémangiome ;

La résolution complète étant définie par un degré minimal de télangiectasies, érythème, épaissement de la peau, gonflement des tissus mous et/ou distorsion des repères anatomiques.

•Une résistance est définie une augmentation de la taille de l'hémangiome infantile ; pendant la phase de croissance, ou absence d'involution, en phases post prolifératif ; après un mois de traitement par B bloqueurs.

6-Critère de jugement secondaire :

Réévaluation a de l'hémangiome à 48 semaines.

Réponse maintenue ou récidive

7-protocole :

7-1 Collecte des données :

Pour chaque patient incluse dans notre étude, un examen clinique approfondi et un bilan pré thérapeutique ont été réalisés, un questionnaire a été administré, ainsi que des photographie de l'hémangiome ont été prises.

7-1-1 Questionnaire :

Le questionnaire nous a permis de réunir le plus d'information possible sur le patient : Les données sociodémographique, les antécédents personnel et des parents, déroulement de la grossesse et de l'accouchement, les caractéristique cliniques (lésion prémonitoire, l'Age d'apparition, le nombre et le type, configuration de l'hémangiome) et décision de la prise en charge thérapeutique (âge d'introduction du traitement, validation de l'indication thérapeutique et le type de bêtabloqueur).

7.2.2. Prise des photos :

-Après le consentement des parents :

-Avant le traitement et pendant le séjour hospitalier et lors des contrôles

7-2 Protocole thérapeutique :

Un bilan pré thérapeutique, comprenant échographie cardiaque, ECG, mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, du rythme respiratoire et de la glycémie doit être réalisé

L'Initiation du traitement se fait en milieu hospitalier.

L'âge d'introduction du traitement est entre : 5 semaines-5mois de vie.

Le traitement est instauré à 1 mg/kg/j pendant une semaine, puis à 2 mg/kg/j la 2eme semaine ,3mg/kg la 3 eme semaine pour le propranolol

-1mg/kg pour l aténolol

-le comprimé est dissout dans 10 cc d'eau .La dose (CC) est calculée en fonction du poids en deux prises journalières aux heures des repas.

-Surveillance du pouls ; tension artérielle ; fréquence respiratoire pendant 4 heures après chaque modification de la posologie une glycémie capillaire à T + 2 h et T + 4 h après la prise du traitement.

-Durée du traitement : 6 mois au minimum ou plus si nécessaire. Le traitement est maintenu jusqu'à la fin de la période de croissance présumée de l'HI

-Le suivi du patient est ambulatoire.

Le patient est revu mensuellement afin de réajuster la dose de traitement à son poids et d'effectuer à cette occasion :

- Un examen complet
- Evaluer la réponse thérapeutique sur un support iconographique et mensuration (changement de la couleur et réduction de la taille de l'HI)
- Evaluer le développement psychomoteur.
- Les effets secondaires du traitement

8-Traitement des données :

L'analyse statistique des données a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel IBM SPSS Statistics v 21, alors que pour la conception des graphes, on a utilisé le logiciel Excel Microsoft Office 2007.

L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables :

Pour les variables quantitatives par le calcul des moyennes et des écart-type et pour les variables qualitatives par le calcul des fréquences et des pourcentages.



Résultats

1. Description de l'échantillon :

Notre groupe de patients été constitués de 35 patients porteurs d'hémangiome infantile.

2. Etude des donnés sociodémographiques :

2.1 Répartition de la population d'étude selon le sexe :

Dans notre échantillon 82,9% sont des filles et 17,1% sont des garçons, soit le sexe ratio est de 4,8 :1 (figure 48).

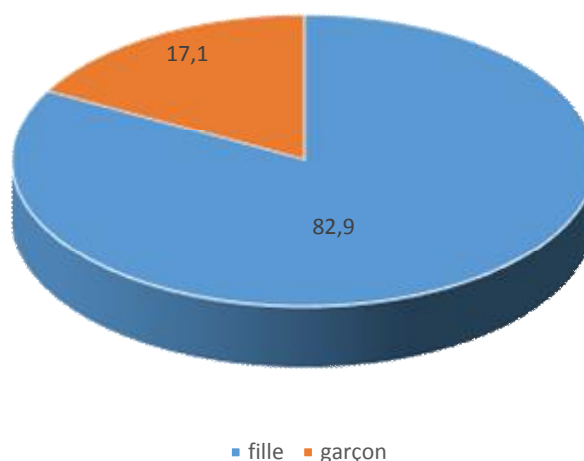


Figure 48 : Répartition de la population d'étude selon le sexe.

2.2 Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge :

L'âge des patients dans notre étude s'étend entre 50 jours et 14 mois dont la tranche d'âge la plus fréquente est celle > 3 à 6 mois (figure), avec une moyenne de 5,251 mois ± 2,661 (tableau VI).

Tableau VI : répartition de la population d'étude selon l'âge.

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age (mois)	1,7	14	5,251	2,661

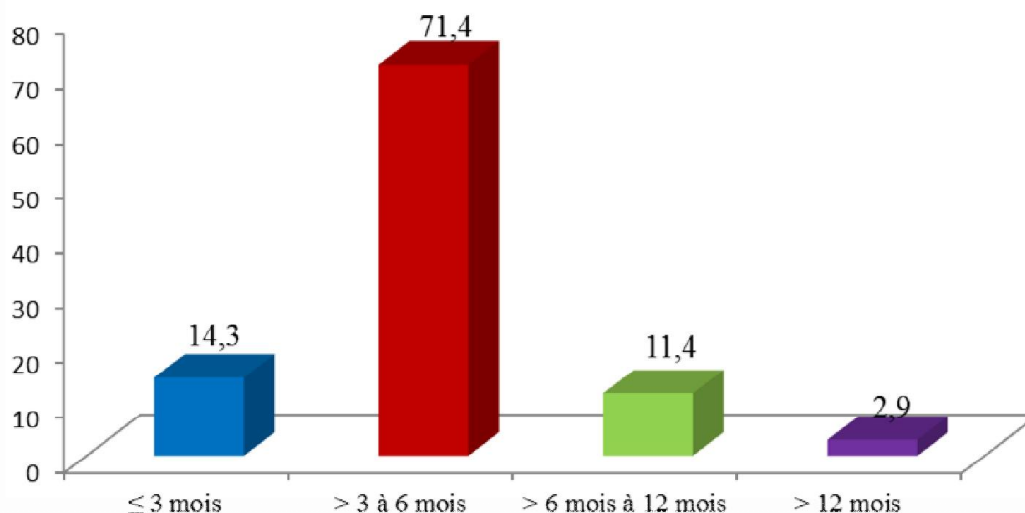


Figure 49 : Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge.

2.3. Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique :

La moitié de notre population habite à Tlemcen, suivi de Mascara, Ain Témouchent, Sidi bel Abbès, Oran, Tiaret, Saida, Relizane (tableau VII).

Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique.

	Tlemcen	Mascara	Ain Témouchent	Sidi Bel Abbès	Oran	Tiaret	Saida	Relizane
Nombre de patients	18	5	4	3	2	1	1	1
Pourcentage (%)	51,4	14,3	11,4	8,6	5,7	2,9	2,9	2,9

3. Etude des facteurs de risque :

Plusieurs facteurs interviennent dans l'apparition de cette maladie :

- ❖ consanguinité
- ❖ Facteurs liés aux patients.
- ❖ Facteurs liés aux antécédents familiaux.
- ❖ Facteurs liés au déroulement de grossesse.
- ❖ Facteurs liés au déroulement d'accouchement.

3.1. Consanguinité :

Notion de consanguinité a été retrouvée chez sept de nos patients, soit 20%.

3.2. Facteurs liés aux patients :

3.2.1. La Répartition de la population d'étude selon Le poids à la naissance :

Dans notre série, seulement quatre cas soit 11,4% avaient un poids de naissance égale ou inférieur à 2500g, Alor que 31 cas était supérieur à 2500g soit 88,6% (tableau VIII).

Tableau VIII : La Répartition de la population d'étude selon Le poids de naissance.

Le poids de naissance	Nombre de cas	Pourcentage %
≤ 2500g	4	11,4
>2500g	31	88,6

3.2.2. La Répartition de la population d'étude selon La souffrance néonatale :

Dans notre étude, Aucun cas n'avait présenté une souffrance néonatale.

3.2.3. La Répartition de la population d'étude selon la réanimation et le traitement médical à la naissance :

Aucun cas n'a nécessité une réanimation ou bien un traitement médical à la naissance.

3.3. Facteurs liés aux antécédents familiaux :

3.3.1. Chez la mère :

3.3.1.1. Age à l'accouchement :

Un Age maternel inférieur à 30 ans était retrouvé chez 42,9% des cas, suivi par un taux de 14,3% pour un age situé entre 30 et 34 ans, 31,4% pour un age entre 35 et 39ans et un age maternel avancé soit age supérieur à 40ans était retrouvé chez 11,4% (tableau IX).

Tableau IX : Répartition des cas selon l'âge d'accouchement chez la mère.

Age à l'accouchement	Nombre de cas	Pourcentages %
<30 ans	15	42,9
30 - 34 ans	5	14,3
35 – 39 ans	11	31,4
≥ 40 ans	4	11,4

3.3.1.2. La stérilité avant la grossesse :

Notion de stérilité avant la grossesse a été retrouvée chez un seul cas parmi 35 soit 2,9%.

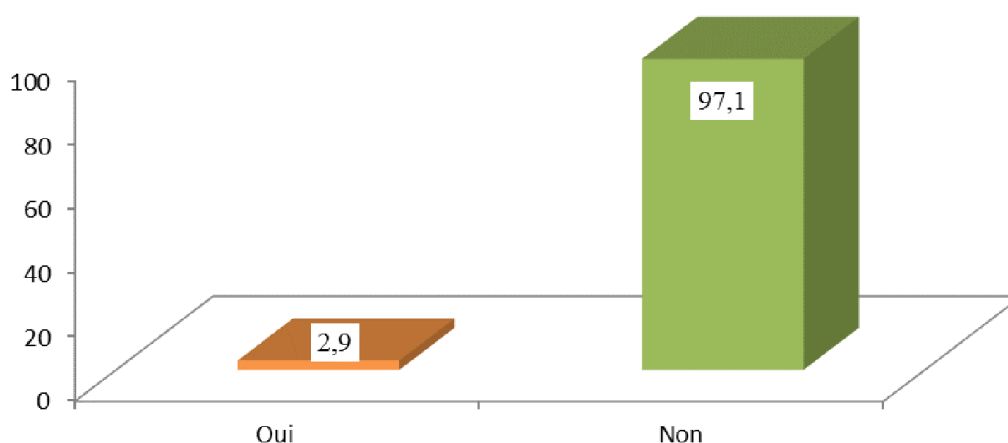


Figure 50 : Répartition des cas selon La stérilité avant la grossesse chez la mère.

3.3.2. Chez les parents :

3.3.2.1. Antécédents médicaux :

Les antécédents médicaux chez les parents ont été retrouvés chez sept cas, dont quatre paternels, deux maternels et un seul cas pour les deux parents (tableau X).

Tableau X : Répartition des cas selon Antécédents médicaux chez les parents.

Antécédents médicaux	Nombre de cas	Pourcentages %
maternels	2	5,7
paternels	4	11,4
Les 2 parents	1	2,9

3.3.2.2. Antécédents chirurgicaux :

Les antécédents chirurgicaux chez les parents ont été retrouvés chez 13 cas, dont neuf maternels et quatre paternels (figure 51).

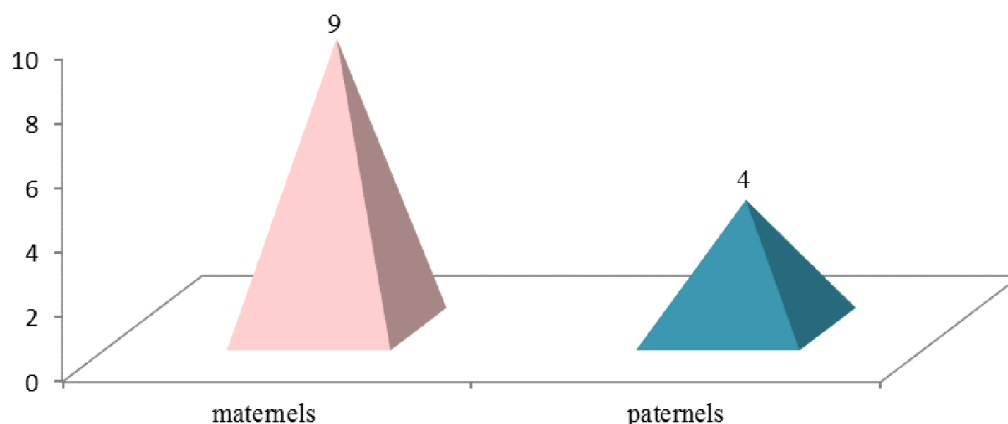


Figure 51 : Répartition des cas selon Antécédents chirurgicaux chez les parents.

3.3.3. Antécédents familiaux d'hémangiome infantile :

Un hémangiome infantile dans la famille était présent chez deux cas soit 5,7% (tableau XI).

Tableau XI : Répartition des cas selon la présence d'hémangiome chez la famille.

	Nombre de cas	Pourcentages %
hémangiome infantile dans la famille	2	5,7

3.4. Facteurs liés au déroulement de grossesse.

3.4.1. La maladie durant la grossesse :

Une maladie durant la grossesse a été retrouvée chez 14 cas dont cinq d'HTA gravidique, six d'anémie et trois cas d'autres maladies (figure 52).

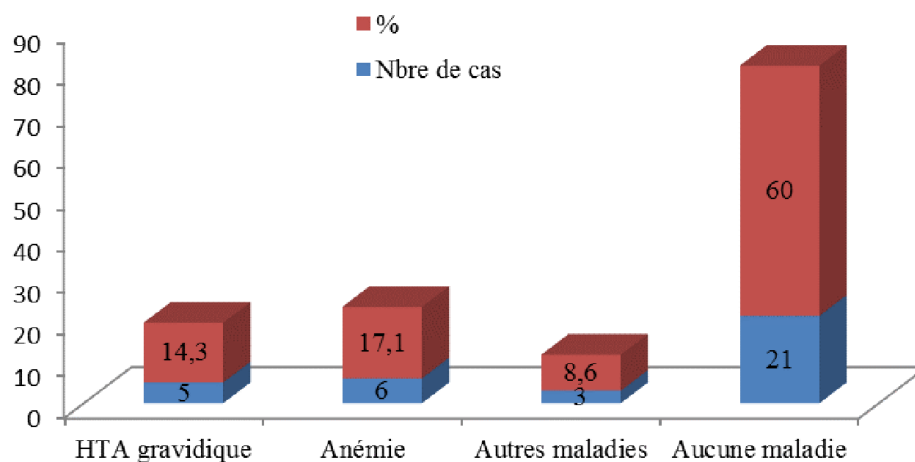


Figure 52 : Répartition des cas selon La survenue d'une maladie durant la grossesse.

3.4.2. Description des paramètres obstétricaux de la population enquêtée :

Dans l'ensemble de la population enquêtée, une grossesse simple était retrouvée chez 100% des cas, 14,3% avait une menace d'avortement et 5,7% avait une menace d'accouchement précoce (figure 53).

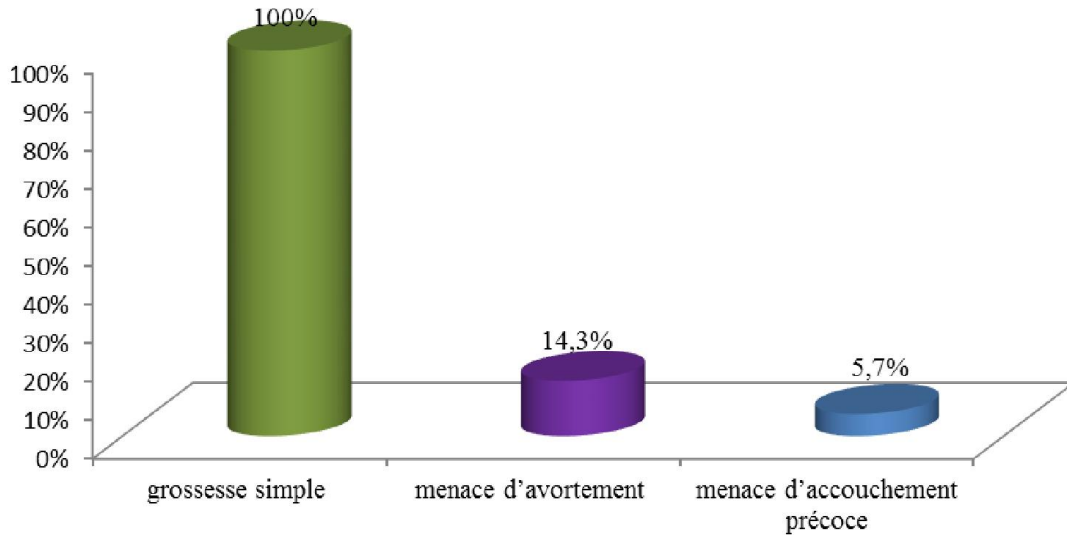


Figure 53 : Répartition de la population selon des paramètres obstétricaux.

3.5. Facteurs liés au déroulement d'accouchement :

3.5.1. La grossesse menée à terme :

Dans notre échantillon, la fréquence de La grossesse menée à terme est de 94,3% et une prématurité a été décrite chez seulement 5,7% des cas (figure 54).

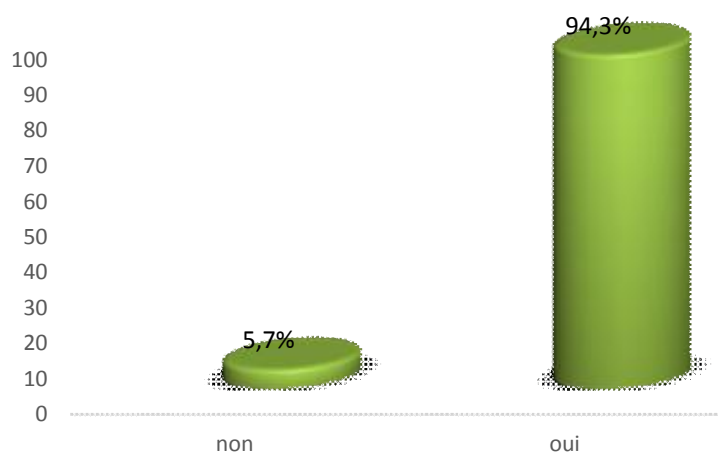


Figure 54 : répartition de la population selon le terme de la grossesse.

3.5.2. L'accouchement :

Vingt-deux cas avaient un accouchement par voie basse soit 62,9 % tandis que 13 (37,1 %) ont été issus d'un accouchement par césarienne (figure 55).

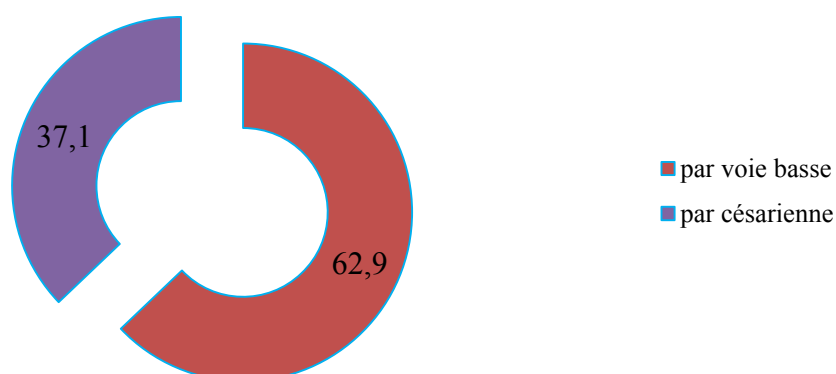


Figure 55 : Répartition des cas selon le type d'accouchement.

3.5.3. Présentation céphalique :

Parmi les 22 cas qui avaient un accouchement par voie basse ,19 avaient une présentation céphalique soit 86,4 % et trois cas (13,6 %) la présentation n'était pas céphalique (tableau XII).

Tableau XII : Répartition des cas selon la Présentation céphalique.

	Nombre de cas	Pourcentages %
Oui	19	86,4
Non	3	13,6

4. description des paramètres cliniques d'hémangiome infantile :

4.1. Répartition de la population d'étude selon l'Age d'apparition d'hémangiome infantile :

La présence d'une lésion prémonitoire chez les nourrissons à la naissance est de 40%, apparition à un age inférieur à un mois (14,3%), égal à un mois (17,1%) et supérieur à un mois (28,6%), (figure 56).

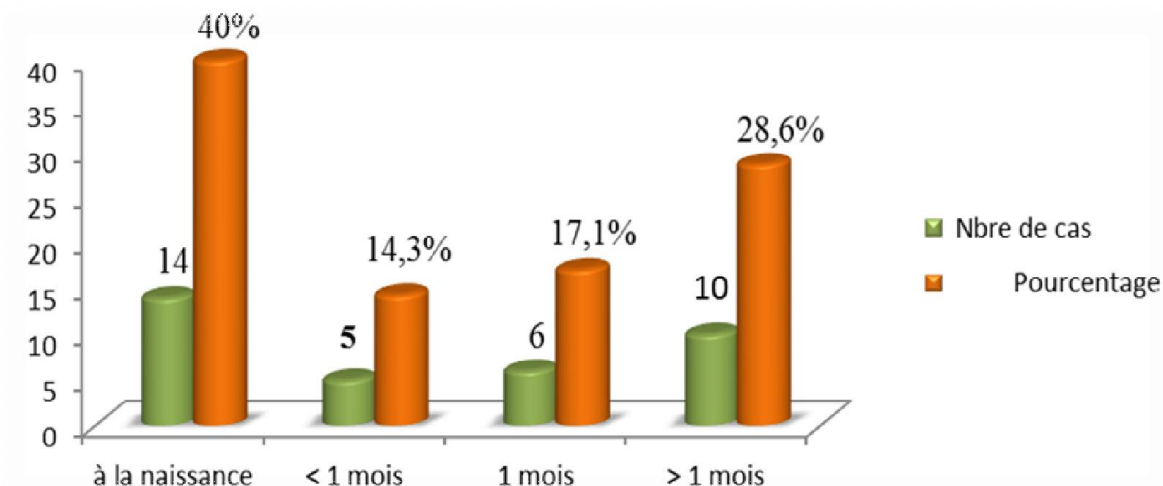


Figure 56 : Répartition en fonction de l'âge d'apparition de l'hémangiome.

4.2. Répartition de la population d'étude selon la lésion prémonitoire :

Dans notre série, le type clinique de l'hémangiome infantile lors de sa découverte, était sous forme de macule rose chez 91.4% des cas, un taux de 2,9% pour la macule cyanique ou contusifforme, la papule punctiforme et l'aspect HI typique (tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition de la population selon l'type clinique de la lésion initiale.

type clinique	Nombre de cas	Pourcentage %
Macule rose	32	91.4
macule cyanique	1	2.9
Papule punctiforme	1	2.9
aspect HI typique	1	2.9

4.3. Répartition de la population d'étude selon le type clinique :

Dans notre série, trois aspects cliniques d'hémangiomes ont été distingués. 19 cas était tubéreux, 14 mixte et deux cas télangiectasique (Figure 57).

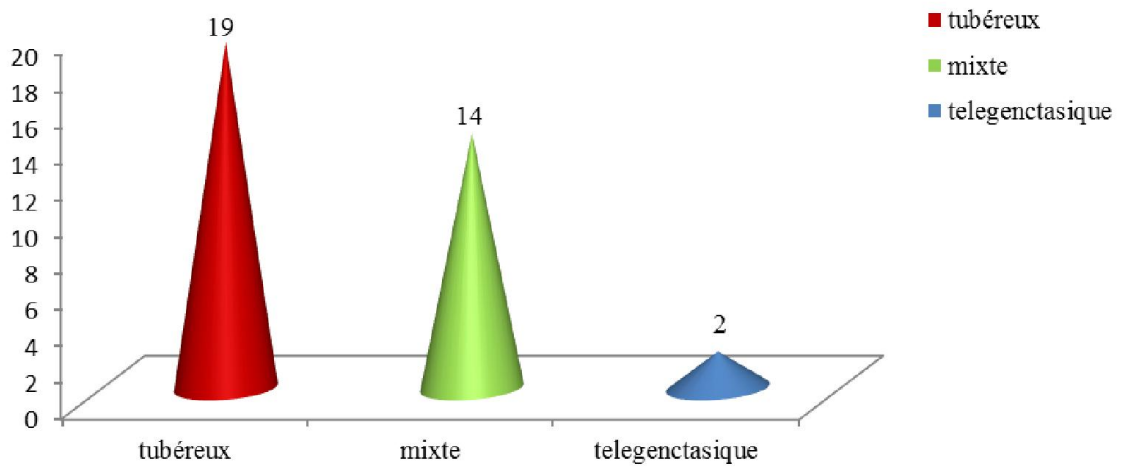


Figure 57 : Répartition de la population d'étude selon le type clinique.

4.4. Répartition de la population d'étude selon le nombre :

L'hémangiome infantile était unique chez 29 cas soit 82.9 %.

Seulement six cas (17.1%) avaient un nombre multiple de lésions réparties de la façon suivante (figure 58).

Cinq cas avaient 2 lésions séparées alors qu'une patiente avait 4 lésions séparées.

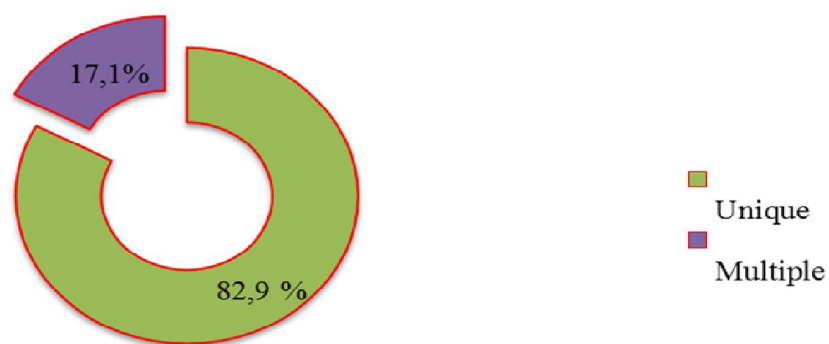


Figure 58 : Répartition de la population d'étude selon le nombre d'hémangiome infantile.

4.5. Répartition de la population d'étude selon la taille d'hémangiome infantile :

La taille des hémangiomes dans notre série était très variable, allant de 0,2 cm à 17 cm. (Tableau ...)

Vingt-huit cas soit 65.1% avaient une taille inférieure ou égale à trois cm, tandis que 15 cas (34.9%) supérieur à trois cm (tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition de la population d'étude selon la taille d'hémangiome.

Taille	Nombre de cas	Pourcentage %
≤ 3cm	20	57,1
> 3 cm	15	42,9

4.6. Topographie d'hémangiome infantile :

4.6.1. Répartition de la population d'étude selon la localisation corporelle :

Plus de la moitié des hémangiomes siégeaient au niveau cervico-facial 22/35 (62,9%), les autres ont été réparties sur les différentes régions du corps : neuf au niveau des membres (25,7%), deux au niveau du tronc (5,7%), deux (5,7%) au niveau des OGE (figure 59).

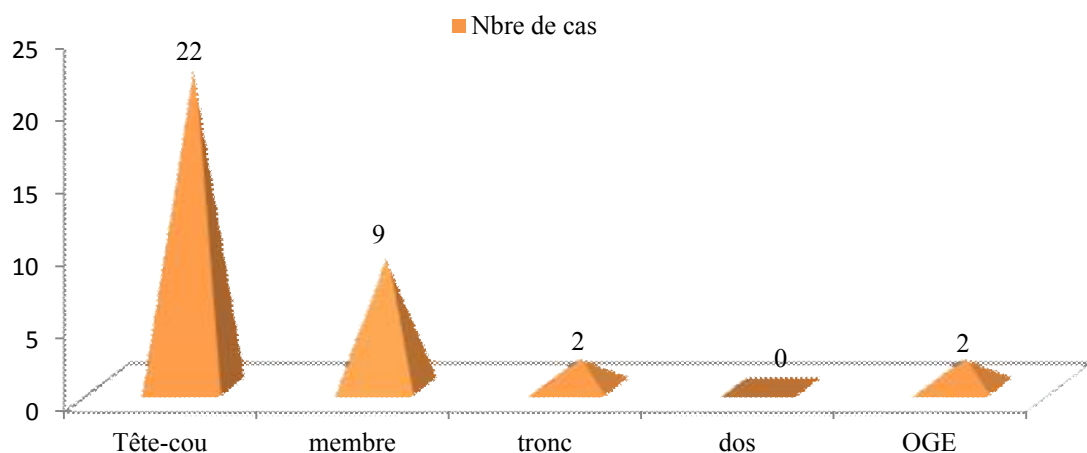


Figure 59 : Répartition de la population d'étude selon la Topographie.

4.6.2. Répartition de la population d'étude selon la localisation faciale :

Dans notre série six était localisé au niveau du cuir chevelu, suivi de cinq palpébral, trois labial, un taux de deux pour HI jugal, frontal et du menton, et un pour la localisation nasale et auriculaire (figure 60).

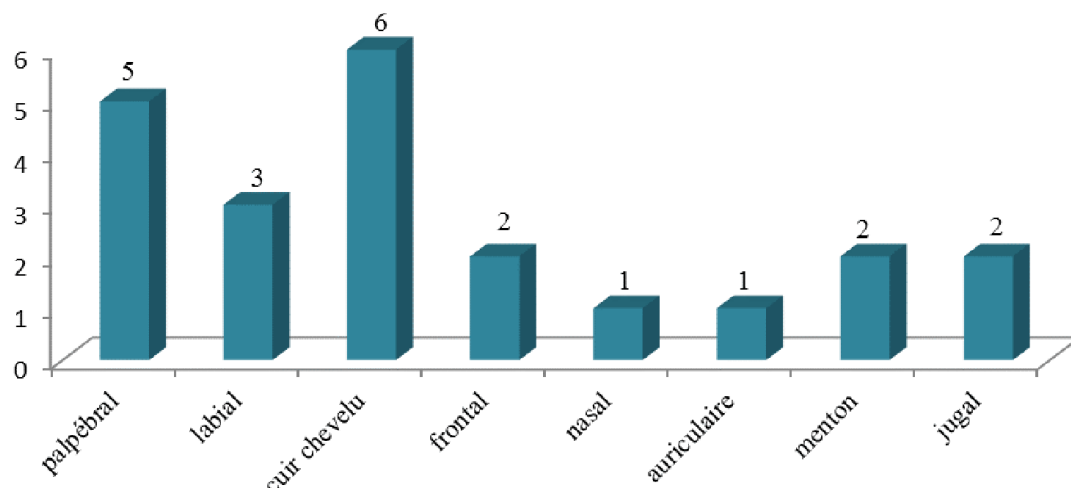


Figure 60 : Répartition de la population d'étude selon la localisation faciale.

4.7. Répartition de la population d'étude selon la configuration d'hémangiome infantile :

L'hémangiome infantile était localisé chez 31 cas soit 90.7% et seulement quatre cas (9.3%) était segmentaire (tableau XV).

Tableau XV : Répartition de la population d'étude selon la configuration de l'HI.

Configuration de l'HI	Nombre de cas	Pourcentage %
segmentaire	4	11,4
Localisé	31	88,6

5. Risques et complications d'hémangiome infantile :

5.1. Répartition de la population d'étude selon le risque fonctionnelle :

Le risque fonctionnel avait concerné 13 hémangiome (37,1%) (Palpébral : cinq, des mains et des pieds : quatre, labial deux, un périnéale et un pré-mammaire), (figure 61).

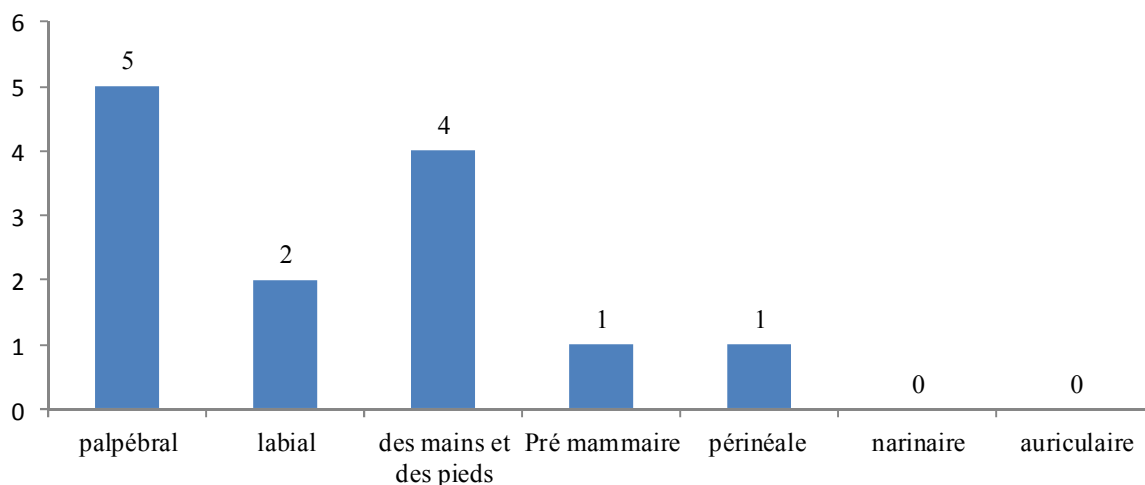


Figure 61 : Répartition de la population d'étude selon le risque fonctionnelle.

5.2. Répartition de la population d'étude selon la complication de l'ulcération :

La complication de l'ulcération avait concerné sept HI (20%), cinq de type tubéreux et deux mixte (tableau XVI).

Tableau XVI : Répartition de la population d'étude selon la complication de l'ulcération.

Age d'ulcération	sexe	Siège de l'HMG	Type d'HMG
6 mois	Fille	Membre gauche	mixte
1 mois	Fille	oreille	tubéreux
3 mois	Fille	lèvre	mixte
3 mois	Garçon	périnée	tubéreux
11 mois	Fille	Cuir chevelu	tubéreux
6 mois	Fille	Cuir chevelu	tubéreux
3 mois	Garçon	tronc	tubéreux

5.3. Répartition de la population d'étude selon le risque esthétique :

Le risque esthétique avait concerné 15HI (42,9%).

Onze au niveau facial (cuir chevelu : quatre, Frontal : deux, nasal : un, jugal : deux, menton : deux), quatre au niveau des membres (figure 62).

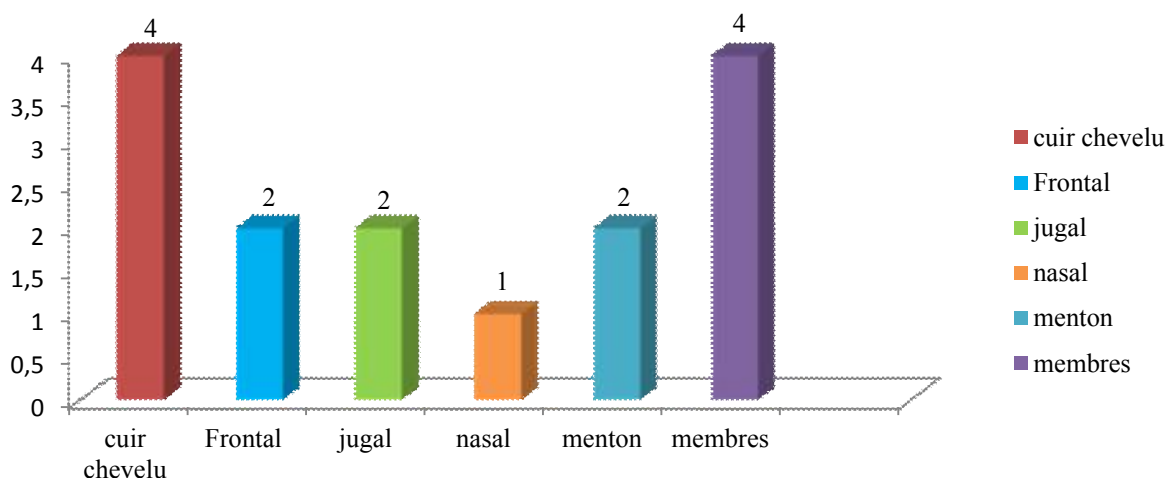


Figure 62 : Répartition de la population d'étude selon le risque esthétique.

5.4 Répartition de la population d'étude selon le risque vital :

Aucun cas de nos patients n'a présenté un HI avec un risque vital.

6. Répartition de la population d'étude selon la présence d'anomalies associées :

Le syndrome PHACES a été trouvé chez un seul cas soit 2,9 % au niveau de segment S1.

7- Profil thérapeutique :

7.1. Prise en charge thérapeutique :

7.1.1. Répartition de la population d'étude selon le Traitement :

Dix-neuf cas sont traités par Propranolol soit 54.3%.

Dix cas sont traités par Aténolol soit 28,6%.

Six cas sont traités par Timolol soit 17.1% (tableau XVII).

Tableau XVII : Répartition de la population d'étude selon le Traitement.

	Nombre de cas	Pourcentage %
Propranolol	19	54,3
Aténolol	10	28,6
Timolol	6	17,1

7.1.2. Indication thérapeutique :

Le traitement a été indiqué devant :

- Ulcération : sept cas (20%).
- Risque fonctionnel : 13cas (37,1%).
- Risque esthétique : 15 cas (42,9%) (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Répartition de HI selon l'indication thérapeutique.

	Nombre d'hémangiome	Pourcentage %
ulcération	7	20,0
Risque fonctionnel	13	37,1
Risque esthétique	15	42,9

7.2. Résultats thérapeutiques :

Le traitement par propranolol a été administré sur une période moyenne de six mois (3 mois à 15 mois).

L'âge moyen à l'arrêt du traitement était de 13,49 mois \pm 4,967 avec un minimum de 7mois et un maximum de 26 mois.

7.2.1. Effets communs sur tous les hémangiomes :

7.2.1.1. Couleur :

Tous nos patients ont présenté une modification de la coloration de leur hémangiome, marquée par un éclaircissement passant d'un rouge vif ou rouge bleuté au rose voir quelques télangiectasies.

Cette variation colorimétrique a été la première modification de la lésion observée, apparaissant dès la première semaine.

7.2.1.2. Volume :

Trente-quatre patients sur 35(97.1%) ont présenté une diminution du volume de leur lésion dans une proportion variable.

Nous avons obtenu un taux de régression supérieur à 50% dans 65% des cas.

Tableau XIX : Répartition de la population d'étude selon la diminution du Volume d'hémangiome.

% de diminution du volume	La durée du traitement	
	\geq 6mois	< 6mois
0%-24%	2	1
25%-49%	7	2
50-74%	11	3
75%-100%	6	3

7.2.2. La réponse thérapeutique :

La réponse au traitement était complète chez 22 cas (62,9%) et partielle chez 12 cas (34,3%) tandis que chez une patiente aucune amélioration n'a été notée soit (2,9%) de cas de résistance au traitement (figure 63).

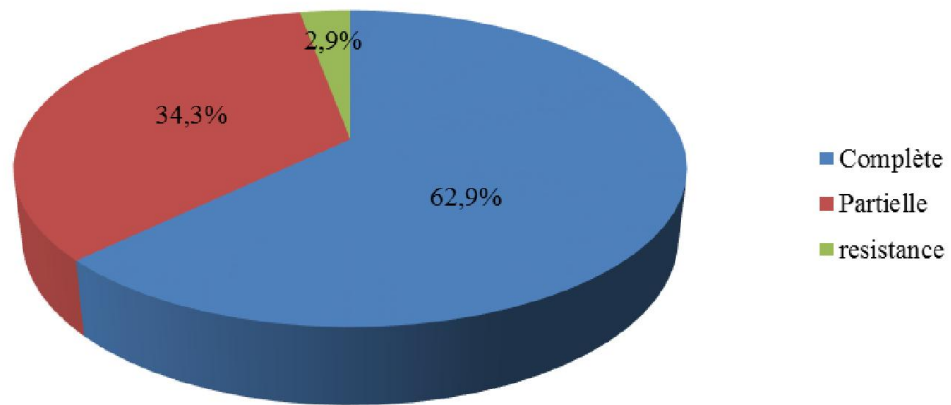


Figure 63 : la répartition des cas selon le type de réponse au traitement.



- Au début de traitement



- Après 3 mois de traitement



-Après 6 mois de traitement

Figure 64 : Hémangiome tubéreux des mains traité par l'aténolol.



- au début de traitement



- 15 jours de traitement



- après 3 mois de traitement

Figure 65 : Hémangiome tubéreux ulcéré du cuir chevelu traité par l'aténolol.



- au début de traitement



- après 3 mois de traitement

Figure 66 : Hémangiome tubéreux du cuir chevelu traité par propranolol.



- après 1 mois de traitement



- après 3 mois de traitement



- après 6 mois de traitement

Figure 67 : Hémangiome mixte des mains traité par propranolol.



- au début de traitement



- après 3 mois de traitement

Figure 68 : Hémangiome mixte frontal traité par l'aténolol

8. Tolérance-effets indésirables :

Dix patients (28,6%) ont présenté des effets indésirables suite au traitement par bétabloquants.

* trois cas (8,6%) de bronchospasme : apparu quelque mois après l'introduction du traitement, ce qui indique le changement du propranolol vers l'aténolol chez deux cas et l'arrêt définitif chez un cas.

* un seul cas a présenté un retard de langage (2,9%)

* six cas ont présenté : des diarrhées (11,4%), des troubles de sommeil (8,6%) et des cauchemars (2,9%).

Ces derniers ont été transitoires à l'instauration du traitement ou hors de l'augmentation des doses et n'ont pas nécessité de modification du traitement.

9. Effet rebond :

Nous avons observé un effet rebond chez deux cas (5,7%), après l'arrêt du traitement :

1^{er} cas : une augmentation du volume.

2^{eme} cas : la réapparition de l'ulcération.



Discussion

III. discussion :

L'hémangiome cutané infantile est une tumeur vasculaire bénigne présente chez 10 % des nourrissons. Il fait partie du groupe des tumeurs vasculaires dans la classification de l'International Society for Vascular Anomalies (ISSVA). Classiquement, il se présente sous forme d'une masse ou tache cutanée rouge, d'une masse sous-cutanée ou, le plus souvent, d'une forme mixte associant les deux aspects.

Depuis les observations historiques en 2008 de Léauté Labrèze et al, Les bétabloquants, en particulier le propranolol, sont devenus ces dernières années le traitement médical de première ligne des hémangiomes compliqués.

1. Discussion de la Méthode

Notre étude est descriptive colligeant 35 patients sur une période de 18 mois allant du mois de novembre 2015 jusqu'au mois de mai 2017.

Le propranolol est un « vieux » médicament qui a valu le prix Nobel à son découvreur, Sir James Black, il y a presque 50 ans.

Les données de sécurité restent très insuffisantes chez le nourrisson, notamment concernant le risque d'hypoglycémie ainsi que les effets sur la fonction cardiaque et les bronches. L'AMM a été par la FDA et l'EMA au printemps 2014.

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité chez ces enfants.

2. Discussion des données sociodémographiques :

2.1. Répartition de la population d'étude selon le sexe :

L'hémangiome infantile atteint le plus souvent l'enfant de sexe féminin [71], le ratio variant de 2 Filles/1Garçon à 5 Filles/1Garçon [72, 73,74]. Dans notre série 82,9% des malades sont des filles, avec un ratio de 4,8 Filles/ 1 Garçon.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature (tableau XX).

Tableau XX : Répartition des cas d'hémangiome selon le sexe.

Auteurs	Nombre de cas d'hémangiome	Féminin %	Masculin %
Sondhi et Patnaik (Inde) [75]	31 cas	71	29
Zegpi-Trueba (Chilie) [76]	57 cas	80,8	19,2
Zaher (Egypt) [77]	30 cas	70	30
Schupp (Allemagne) [78]	55 cas	72,7	27,3
Bagazgoita et Torrelo (Espagne) [79]	71 cas	78,9	21,1
AlbuquerqueI (Bresil) [80]	69 cas	67	33
N. El Fekih (Tunisie) [81]	30	67	33
Notre série	35	82,9	17,1

2.2. Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge :

L'hémangiome infantile touche 5% à 10% des enfants à l'âge de 1 an et jusqu'à 25% des prématurés de moins de 1500g [3].

Les données de notre étude montrent un âge moyen de 5,25 mois \pm 2,66, avec 85,7% des patients âgés de moins de 6 mois ; sont proches de la série indienne ayant rapporté un âge médian de 5 mois, avec 64% des enfants âgés de moins de 6 mois [75].

Dans les autres séries, l'âge moyen variait entre 3 mois et 6 mois.

Dans la série chinoise intéressant 89 cas, l'âge moyen était de 3,56 mois [82].

Dans l'étude de Bagazgoita et Torrelo, en Espagne, l'âge moyen était de 5,8 mois avec 70,4% des enfants âgés de moins de 5,8 mois [79].

En Egypte, Zaher ont rapporté un âge médian de 6 mois chez 24 cas [77].

Dans la série allemande intéressant 55 enfants, 29 étaient âgés de moins de 4 mois, 17 entre 4 mois et 9 mois et 9 âgés de plus de 9 mois, avec un âge moyen de 6,4 mois [78].

Par contre en chilie Zegpi-Trueba et *al* rapportaient un âge moyen de 9.7 mois [76].

Tableau XXI : l'âge moyen selon les auteurs.

auteurs	Age moyen (en mois)
Xiaorong (Chine) [82]	3,56
Sondhi et Patnaik (Inde) [75]	5
Bagazgoita et Torrelo (Espagne) [79]	5,8
Zaher (Egypt) [77]	6
Schupp (Allemagne) [78]	6,4
Zegpi-Trueba (Chilie) [76]	9,7
Notre série	5,25

3. Discussion des facteurs de risque :

Tableau XXII : les facteurs de risques selon les auteurs.

Facteurs de risques	Notre série	Série de ruse [85]	Série de chen [84]
Petit poids à la naissance ($\leq 2500g$)	11,4%	9,1%	3,2%
Age d'accouchement maternel :			
• < 30 ans	42,9%	71,0%	63,5%
• 30 - 34 ans	14,3%	21,8%	25,8%
• 35 – 39 ans	31,4%	5,5%	{ 10,6%
• ≥ 40 ans	11,4%	1,7%	
Stérilité avant la grossesse chez la mère	2,9%	1,7%	/
Antécédents médicaux chez la mère	5,7%	1,6%	/
Maladie durant la grossesse :			
• HTA	14,3%	10%	1,5%
• Anémie	17,1%	23,6%	/
Grossesse :			
• Simple	100%	82,8%	/
• multiple	0%	17,2%	/
Prématurité	5,7%	8,7%	5,2%
Accouchement :			
• césarienne	37,1%	31,9%	/
• par voie basse	62,9%	68,1%	/

Le tableau suivant représente les facteurs de risques identifiés dans la littérature selon les auteurs :

Tableau XXIII : Facteurs prédisposant aux hémangiomes infantiles selon les auteurs

Auteurs	Facteurs de risque	Signification statistique
Munden [83]	Anomalies placentaires	P=0,025
	Prématurité	P=0,016
Chen [84]	Faible poids de naissance Prématurité	P=0,028 OR=2,22[IC _{95%} (1,44- 3,41); P<0,001]
	Faible poids de naissance	OR=3,10[IC _{95%} (1,87- 5,4) ; P<0,001]
	Sexe féminin	OR=2,06[IC _{95%} (1,65- 2,58) ; P<0,001]
	Métrorragies du 1 ^{er} trimestre chez la mère	OR=1,6[IC _{95%} (1,56 -1,91) ; P<0,001]
Rasul [85]	Prise de progestérones en période périconceptionnelle Grossesse multiple	OR=2,11[IC _{95%} (1,77- 2,51) ; P<0,001] OR=1,20 [IC _{95%} (1,05- 1,36) ; p<0.001]
	Prise médicamenteuse dans la période périconceptionnelle	OR=2,08 [IC _{95%} (1,88- 2,31) ; p<0.001]
	Histoire familiale d'hémangiome.	OR=1,55 [IC _{95%} (1,40- 1,72) ; p<0.001]
	Faible niveau de scolarité de la mère	OR=0,61 [IC _{95%} (0,57- 0,66) ; p<0.001]
	Mère engagé dans un travail physique	OR=1,29 [IC _{95%} (1,12à 1,48) ; p<0.001]

4. Discussion des paramètres cliniques d'hémangiome infantile :

4.1. Répartition de la population d'étude selon le type clinique :

4.1.1. L'hémangiome tubéreux :

54,3% des lésions avaient un aspect tubéreux dans notre série, 66% des cas dans la série de El Fekih [81], 37% des cas dans la série de Bagazgoita et Torrelo [79] et seulement 7,3% des cas dans la série de Li-qiang [89].

4.1.2. L'hémangiome sous-cutané :

Cette forme clinique est peu retrouvée dans la littérature. Elle est décrite chez 1,8% des patients de la série de Li-qiang [89], chez 7% des patients de la série de Sagi [90], et de 0% des patients de notre série, ceci est probablement dû à un échantillonnage réduit.

4.1.3. L'hémangiome mixte :

Tableau XXIV : Fréquence de l'hémangiome mixte selon les séries

Auteurs	Nombre de cas d'HI	Nombre de cas d'HI mixte	Pourcentage %
Li-qiang [89]	109	99	90,9
Zvulunov [91]	42	34	83
Bagazgoita et Torrelo [79]	71	30	42
Sondhi et Patnaik [75]	31	9	29
Notre série	35	14	40

4.2. Répartition de la population d'étude selon le nombre d'hémangiome :

Dans notre série, l'hémangiome est unique dans 82.9% des cas, ces résultats sont similaires à ceux de la série chilienne [76], qui avait enregistré un taux de 84,2% d'hémangiome unique.

L'hémangiome était unique chez 77% des cas de la série tunisienne [81], 70,4% des cas de la série de Bagazgoita et Torrelo en Espagne [79] et 79% des cas de la série de Jianping [92] en chine.

4.3. Répartition de la population d'étude selon la taille d'hémangiome :

Les HMG de taille inférieure à 3 cm sont les plus fréquents (57 à 80 % des cas) [72, 88,93], mais tout peut se voir. L'HMG pouvant être de la taille d'une tête d'épingle ou gigantesque [94]. Les formes étendues sont rares.

Dans notre série 57,1% des cas ont une taille inférieure ou égale à 3 cm.

4.4. Topographie de l'hémangiome :

4.4.1. Répartition de la population d'étude selon la localisation corporelle :

Le siège de l'HI est ubiquitaire. La localisation cervico-céphalique est la plus fréquente, variant de 49 à 75% des cas avec une prédominance sur la face qui est touchée dans 40% des cas [95], pour des raisons qui restent toujours inconnues [95,96]. Certains [97] évoquent la possibilité de points de pression, qui pourraient correspondre à des zones hypoxiques en cas de présentation céphalique lors de l'accouchement.

Dans notre étude, la localisation cervico-céphalique était la plus fréquente avec 62,9% des cas, suivie par les extrémités 25,7% et par un taux de 5,7% pour le tronc et pour les OGE.

Dans la série de Chakkittakandiyil [61], la localisation la plus fréquente était également la région cervico-céphalique avec 85% des cas, suivi par le tronc (11%) et les extrémités (9,6%).

Dans la série chinoise de Yu et Li [62], 52,4% des HI se localisaient au niveau de la face, 21,7% au niveau du tronc et 25,8% sur les extrémités.

Tableau XXV : Fréquence de la localisation cervico-céphalique selon les auteurs

Auteurs	Fréquence de la localisation cervico-céphalique
Chakkittakandiyil [61]	85%
Chan et Mckay [98]	63%
Yu et Li [62]	52.4%
Salhi [54]	68.5%
N. El Fekih [81]	66%
El mouden [99]	63.4%
Notre série	62,9%

4.4.2. Répartition de la population d'étude selon la localisation faciale :

Dans notre série 6 HI (27,3%) sont localisés au niveau du cuir chevelu, 5 HI (22,7%) au niveau palpébral, 3HI (13,4) siègent au niveau des lèvres, 2 HI (9,1%) jugal, frontal et du menton, 1 (4,5%) pour la localisation nasale et auriculaire.

Dans la série chilienne de Zegpi-Trueba [76] 20,7% était localisé au niveau palpébral, 17,2% au niveau des lèvres, 15,5% sur les joues, 6,9% au niveau auriculaire, 8,6% sur le cuir chevelu et seulement 1,7% au niveau du menton.

4.5. Répartition de la population d'étude selon la configuration de l'hémangiome :

L'hémangiome infantile est localisé chez 31 cas soit 88,6% et segmentaire chez 4 cas (11.4%) de notre série.

Dans la série d'El Fekih 10% des hémangiomes étaient d'une configuration segmentaire [81].

La série espagnole de zeeppi-truba a trouvé 7% d'hémangiome segmentaire [76].

Par contre dans la série de rusel seulement 2,8% étaient segmentaires [85].

Nos résultats rejoignent les résultats d'El Fekih.

5. Discussion des anomalies associés :

Dans notre série il y'a un seul cas de syndrome PHACES soit 2,9% ; ces résultats sont proches à ceux de la série canadienne de Sharma ayant rapporté un pourcentage de 3.8% des cas présentant un syndrome PHACES [100].

6. Discussion du profil thérapeutique :

6.1. Prise en charge thérapeutique :

6.1.1. Répartition de la population d'étude selon le type de traitement :

54,3% des nourrissons sont traités par le propranolol, 28,6% par l'aténolol et seulement 17,1% par le timolol topique.

Le recours à l'aténolol s'explique par la présence des contres indications chez quelques patients.

Cependant, le timolol est utilisé seulement sur les hémangiomes de petite taille et dont la localisation n'engage pas un risque esthétique majeur.

6.1.2. Indication thérapeutique :

Un traitement par beta bloquants est indiqué chez 37,1% des cas présentant un risque fonctionnel, 20% présentant une ulcération et 42,9% avec un risque esthétique.

Ces données sont corrélées avec une étude canadienne ayant rapporté un taux de 68,6% des cas présentant un risque fonctionnel et une ulcération, tandis que 31,4% avaient un risque esthétique [100].

Tableau XXVI : Fréquence des ulcérations au cours des hémangiomes selon les auteurs

Auteurs	Nombre de cas d'HI	Nombre de cas d'ulcération	Pourcentage %
Jianping [92]	630	25	3.96
Bagazgoita et Torrelo [79]	71	8	11.3
Sagi [90]	99	20	20.2
Zaher [77]	30	9	30
Notre série	35	7	20

6.2. Résultats thérapeutiques :

6.2.1. Effets communs sur tous les hémangiomes :

6.2.1.1. Couleur :

Les variations colorimétriques ont été les premiers signes de réponse thérapeutique observée dans notre série. Ainsi, la totalité de nos patients ont présenté une modification de la coloration de leur hémangiome, apparût dès la première semaine de début de traitement, Ce qui concorde avec des publications antérieurs [101,102] qui retrouvaient des réponses colorimétriques aussi précocoe dans les 24h qui suivent le début du traitement.

6.2.1.2. Volume :

Dans notre étude de 35 cas, nous avons observé une parfaite réponse aux bêtabloquants, avec 34/35 cas qui ont présenté une diminution du volume de leur lésion soit 97,1% de réponse. Résultat très proche des 96,7% et 97,4% retrouvés respectivement dans les séries de Zaher [77] et sagi [90].

Par contre un taux de 100% était retrouvé dans la série de Xiaorong [82].

6.2.2. Réponse thérapeutique :

Nous avons trouvé un taux de 62,9% d'une réponse complète, suivi d'un taux de 34,3% pour une réponse partielle et seulement 2,9% d'échec thérapeutique.

Ces résultats sont presque similaires de ceux de la série de zegpi-treuba [76] ayant rapporté un taux de 50,6% de réponse complète et 49,3% d'une réponse partielle, et ceux de la série de berranbeau-wittel [86] avec une réponse complète chez 66,6%.

Sans et al ont enregistré un taux de 100% des cas ayant une réponse complète, ceci s'explique par le critère de jugement utilisé dans cette étude .En effet, une réponse complète au traitement était définie par un changement de la couleur ou une réduction de la taille.

7. Discussion des effets indésirables :

Nous avons trouvé un taux de 28,6% d'effets indésirables qui sont majoritairement mineurs sauf 3 cas (8,6%) de bronchospasme. Nos résultats se rapprochent des résultats retrouvés dans la série de Bagazgoita et Torrelo (14%) [79] et de sagi (32%) [90].

Tableau XXVII : les effets indésirables du propranolol selon les auteurs

Auteurs	Effets indésirables
Bagazgoita et Torrelo [79]	Agitation-cyanose-stridor
Sondhi et Patnaik [75]	Insomnie bronchospasme
Jianping [92]	Diarrhée, hyperkaliémie, bradycardie
Zegpi-Trueba [76]	Somnolence, hypoglycémie, surdosage
Zvulunov [91]	Dyspnée transitoire, somnolence, trouble de sommeil
Xiaorong [82]	Diarrhée, sommeil agité, nausée, extrémité froide, hypoglycémie
Léauté-Labrèze [87]	Hypotension, dyspnée, insomnie, agitation, extrémité froide, sueur
Notre série	bronchospasme, retard du langage, diarrhée, trouble de sommeil, cauchemars

8. Discussion de l'effet rebond :

Dans notre échantillon 5,7% de la population présentent un effet rebond, résultat similaire aux séries chinoises [92, 82] ayant enregistré un taux de 4,12% et 4,5% respectivement.

Par contre sondhi et patnaik [75] n'ont signalé aucun cas présentant un effet rebond.

Les series de zaher [77] et celle de sagi [90] ont trouvé un taux élevé, soit 17,24% et 13% respectivement.



Conclusion

IV. Conclusion :

Les hémangiomes infantiles sont les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquentes de l'enfant, affectant 5 à 10% des nourrissons, avec une prédominance féminine.

Les facteurs de risque sont actuellement bien connus et la physiopathologie commence à s'éclaircir peu à peu grâce aux études récentes concernant le comportement clinique et les éléments déclenchant des HI.

Le diagnostic de l'hémangiome est essentiellement clinique, cependant des bilans complémentaires peuvent se révéler nécessaires devant certaines formes d'HI, notamment devant un HI segmentaire de grande taille.

Dans près de 80% des cas, les HI ne nécessitent aucun traitement. Ce dernier ne sera alors envisagé que s'il y a un risque vital, fonctionnel, ou de séquelle esthétique pour l'enfant ou une ulcération.

Nous avons pu démontrer à travers notre étude, une efficacité considérable des bêtabloquants dans la prise en charge des hémangiomes infantiles. Nous préconisons les bêta-bloquants en traitement de première intention dans la prise en charge des hémangiomes infantiles compliqués ou à risque de complication.

Malgré le taux de réponse considérable dans notre étude ; il convient d'étudier les facteurs prédisposant à une mauvaise réponse au traitement. Il existe des variabilités interindividuelles et parfois intra-individuelle chez les enfants porteurs d'HI multiple. De ce fait ; des études randomisées faites sur un échantillon représentatif de la population devraient être réalisées pour évaluer le rapport bénéfice/risque des bêtabloquants ; mais aussi pour comprendre les éléments physiopathologiques empêchant une bonne réponse au traitement.

Cette étude permet d'ouvrir des perspectives à l'avenir, afin de mieux prendre en charge ces patients non répondeurs.



Annexe

Identification :

Nom

Prénom.....

Wilaya de résidence:

Date de naissance...../...../.....

Date consultation initiale : / / 20.....

Age à la consultation initiale.....

Sexe : Féminin / / Masculin /

Rang dans la fratrie :

Consanguinité : Oui / / non / **La mère**Date de naissance : / / / / / / Age à l'accouchement : / / Groupe sanguin : A / B / AB / O / Antécédents médicaux chez la mère du cas : oui / non /

Traitement :

Antécédents chirurgicaux : oui / non / :Hémangiome infantile dans la famille : oui / non / Phototype : 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / Notion de stérilité avant la grossesse. OUI / NON / **Le père**

Date de naissance : .../.../....

Groupe sanguin : A / B / AB / O / Antécédents médicaux : oui / non /

Traitement:.....

Antécédents chirurgicaux : oui / non / /Hémangiome infantile dans la famille : oui / non / Phototype : 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / **La grossesse**Notion une maladie durant la grossesse oui / non /

Traitement:.....

Trimestre :

Menace d'avortement : oui / non /

Age gestationnel :

Traitement

Menace d'accouchement précoce : oui / non /

Age gestationnel :

Traitement

La grossesse est :

Simple : Oui / Non / Gémellaire : Oui / Non / Multiple : Oui / Non / **L'accouchement**Grossesse menée à terme : oui / non / Accouchement par voie basse : oui / non / Présentation céphalique oui / non / Forceps : oui / non /

Accouchement par césarienne : oui / / non /

Souffrance fœtale : oui / / non /

Le nouveau-né

A la naissance

Poids : / / / / kg

Taille : / / / cm

Périmètre crânien : / / / cm

Le score d'Appgar :

Score à 1 mn : / / / 10

Score à 5 mn : / / / 10

Nécessité de réanimation : oui / / non /

Groupe sanguin : A / B / AB / O /

Traitement médical à la naissance : oui / / non /

Clinique

Lésions prémonitoires oui / / non /

-Macule rose : /

-Macule anémique : /

-Macule cyanique ou contusiforme : /

-Télangiectasie : /

-Papule punctiforme : /

-Griffure : /

-Nodule sous cutané recouvert d'une peau normale : /

-Nodule sous cutané bleuté : /

-Aspect HI typique : /

Délai de modification de l'hémangiome infantile :

Nombre d'HI : unique / / multiple / Nombre :

Type de l'HI :

- Tubéreux : /

- Sous cutané : /

- Mixte : /

- Télangiectasique : /

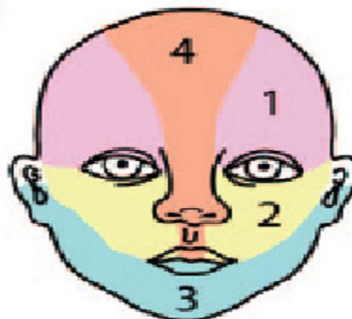
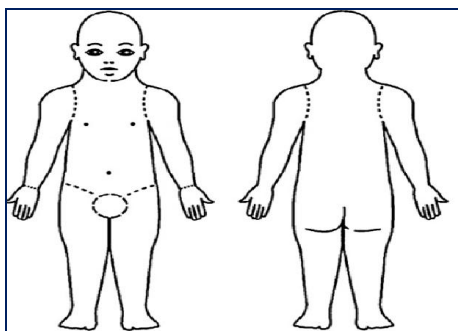
- Abortif : /

Hémangiomatose néonatale multiple : oui / / non /

Configuration de l'HI :

Segmentaire : / Localisé : /

Ulcération de l'HI : oui / / non / : date :



Décision de prise en charge

-Age à l'introduction du Traitement :

-Date d'initiation du traitement

-Validation de l'indication thérapeutique

Pronostic vital oui /_/ non /_/ /_

Pronostic fonctionnel : oui /_/ non /_/ /_

Pronostic esthétique : oui /_/ non /_/ /_

Ulcération : oui /_/ non /_/ /_

-Type de B bloqueur :

1^{er} mois1^{ère} semaine :

Poids :

PC :

Taille :

Dose :

Taille de l' HI :

Surveillance avant la première dose :

Fréquence respiratoire :

Fréquence cardiaque :

Tension artérielle :

Glycémie :

Surveillance après la première dose :

1^{ère} dose journalière

Fréquence respiratoire T1 : T2 : T3 : T4 :

Fréquence cardiaque T1 : T2 : T3 : T4 :

Tension artérielle T1 : T2 : T3 : T4 :

Glycémie : T2 : T4 :

2^{ème} dose journalière

Fréquence respiratoire T1 : T2 : T3 : T4 :

Fréquence cardiaque T1 : T2 : T3 : T4 :

Tension artérielle T1 : T2 : T3 : T4 :

Glycémie : T2 : T4 :

Effets secondaires :

Hypotension asymptomatique, j : ; Durée :

Acrocyanose, j : ; Durée :

Troubles du sommeil, j : ; Durée :

Diarrhée j : ; Durée :

Examen clinique:.....

Effet thérapeutique :

Palissement : J.....

Affaissement : J.....

Cicatrisation de l'ulcération : J.....

2ème semaine

Taille de L'HI :
 Dose :
 Evolution :
 Effets secondaires :

3eme semaine :

Taille de l'HI
 Dose :
 Evolution :
 Effets secondaires :

2 eme Mois

Poids :
 PC :
 Taille :
 Dose :
 Taille de l'HI :
 Evolution :
 Effets secondaires :
 Arrêt temporaire du traitement : oui /___/ non /___/
 Motif :
 Durée :
 Examen clinique :

3eme mois

Poids :
 Taille :
 PC :
 Dose :
 Taille de l'HI :
 Evolution :
 Effets secondaires :
 Arrêt temporaire du traitement : oui /___/ non /___/
 Motif :
 Durée :
 Examen clinique :

4eme mois

Poids :
 Taille de l'HI :
 PC :
 Dose :
 Taille :
 Evolution :
 Effets secondaires :
 Arrêt temporaire du traitement : oui /___/ non /___/
 Motif :
 Durée :
 Examen clinique :

5 eme mois

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de l'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /__/ non /__/

Motif :

Durée :

Examen clinique :

6eme mois

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de l'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /__/ non /__/

Motif :

Durée :

Examen clinique :

7eme mois

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de l'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /__/ non /__/

Motif :

Durée :

Examen clinique :

8eme mois :

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de l'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /__/ non /__/

Motif :

Durée :

Examen clinique

9eme mois :

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de l'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /___/ non /___/

Motif :

Durée :

Examen clinique

10 eme mois :

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de L'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /___/ non /___/

Motif :

Durée :

Examen clinique :

11eme mois :

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de l'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /___/ non /___/

Motif :

Durée :

Examen clinique :

12 eme mois

Poids :

Taille :

PC :

Dose :

Taille de l'HI :

Evolution :

Effets secondaires :

Arrêt temporaire du traitement : oui /___/ non /___/

Motif :

Durée :

Examen clinique



REFERENCES
BIBLIOGRAQUES

- [1] : Maya Horst. Hémangiomes chez le nourrisson : problèmes et traitement. Paediatrica. 2002; 13(2): 20-23.
- [2]: I. Dreyfus et Al. What's New About Infantile Hemangiomas? Arch Pediatr 20 (7), 809-816. 2013 Apr 28.
- [3]: Christine Labrèze. L'hémangiome infantile. Société française de la dermatologie pédiatrique.
- [4]: Munden A, Butschek R, Tom WL, et al .Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. Br J Dermatol. 2014 Apr; 170(4):907-13.
- [5] Peschechodow E. Prise en charge de l'hémangiome infantile. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille 2. 9 Jan 2015
- [6] : Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. Infantile hemangioma. Presse Med. 2010 Apr; 39(4):499-510
- [7] M. Wassef. Angiome et malformations vasculaires cervicocephaliques : Aspect histopathologique et classification. J Mal Vasc 1992 ; 17 :20-25.
- [8] : S. Fraitag. Vascular tumors and pseudo-tumors. Infantile hemangioma. Ann Pathol 2011 31,253-259.
- [9] D Casanova et al. Cutaneous Hémangioma : Clinical Aspects .Ann Chir Plast Esthet 51 (4-5), 287-292. 2006 Sep 25
- [10] Aloulou H, Kammoun F, Safi F, et al. Syndrome PHACE(S) : hémangiome facial associé à une coarctation de l'aorte. Journal de pédiatrie et de puériculture 2011;24(2):77-80
- [11] Piram M, Boddaert N, Brunelle F, et al. Syndrome PHACES : fréquence des malformations associées, origine vasculaire de l'atteinte cérébrale. Étude de 15 cas. Ann Dermatol Venereol 2007;134:599-619
- [12] Foster K, Ares W, Tempel Z, et al. PHACE syndrome is associated with intracranial cavernous malformations. Childs Nerv Syst. 2016 Aug;32(8):1463-9
- [13] Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. Pediatrics. 2009 Nov;124(5):1447-56
- [14] Winter P, Itinteang T, Leadbitter P et al. PHACE syndrome--clinical features, aetiology and management. Acta Paediatr. 2016 Feb;105(2):145-53.

[15] Hebert J. SYNDROME PHACES : ETUDE DE SEPT CAS ET DISCUSSION DIAGNOSTIQUE. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de NANTES. 2014

[16] Dompmmartin A, Boon LM, Labbe D. Infantile hemangiomas: differential diagnosis and associated anomalies. *Ann Chir Plast Esthet.* 2006, 51: 300-9

[17] Eschard C. Infantile haemangioma: When investigation is necessary and current therapeutic developments. *Ann Dermatol Venereol.* 2015 Aug-Sep;142(8-9):476-82

[18] Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatr Dermatol* 1991;8(4):267–76.

[19] Pagliai KA, Cohen B. A pyogenic granuloma in children. *Pediatr Dermatol* 2004;1:10–3.

[20] Martinez Perez D, Fein NA, Boon LM, Mulliken JB. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor in infancy. *Pediatr Dermatol* 1995;12:1–6.

[21] Herron MD, Coffin CF, Vanderhooft SL. Tufted angiomas: variability of the clinical morphology. *Pediatr Dermatol* 2002;19(5):394–401.

[22] Wong SN, Tay YK. Tufted angioma: a report of five cases. *Pediatr Dermatol* 2002;19(5):388–93.

[23] Satter EK, Graham BS, Gibbs NF. Congenital tufted angioma. *Pediatr Dermatol* 2002;19(5):445–7.

[24] Catteau B, Enjolras O, Delaporte E, Friedel J, Brevière G, Wassef M, et al. Angiome en touffe sclérosant. À propos de quatre observations aux membres inférieurs. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:682–7.

[25] Gruman A, Liang M, Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE, Kosakerwich HPW, et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:616–22.

[26] Chu CY, Hsiao CH, Chiu HC. Transformation between kaposiforme hemangioendothelioma and tufted angioma. *Dermatology* 2003;206:334–7.

[27] Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden I, Rieu PN, Drouhet L, et al. Infants with Kasabach-Marritt phenomenon do not have “true hemangiomas”. *J Pediatr* 1997;130(4):631-40.

[28] Sarkar M, Mulliken JB, Kosakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with kaposiforme hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(6):1377–86.

- [29] Delorme N, Doré MX, Croué A, Maillard H, Verret JL. Présentation inhabituelle d'une myofibromatose cutanée infantile en plaque unique ulcérée. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:338–41.
- [30] Dubois J, Garel L, David M, Powell J. Vascular soft tissue tumors in infancy: distinguishing features on Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 2002;178(6):1541–5.
- [31] Boon LM, Enjolras O, Mulliken HJB. Congenital hémangioma evidence for accelerated involution. *J Pediatr* 1996;128(3):329–35.
- [32] Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon L, Wassef M, Josset P, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathological features. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6(6):495–510.
- [33] Konez O, Burrows P, Mulliken JB, Fishman S, Kosakewich HPW. Angiographic features of rapidly involuting hémangioma RICH. *Pediatr Radiol* 2003;33:15–9.
- [34] Enjolras O, Mulliken JB, Boon L, Wassef M, Kosakewich HPW, Burrows P. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001:1647-54.
- [35] Hoeger PH, Schaefer H, Ussmueller J, Helmke K. Nasal glioma presenting as capillary hemangioma. *Eur J Pediatr* 2001;160:84–7.
- [36] Bodemer C, Freitag S. Cutaneous nodules in neonates. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:965–74.
- [37] Coffin CM, Dehner LP. Soft tissue tumors in first year of life: a report of 190 cases. *Pediatr Pathol* 1990;10(4):509–26.
- [38] Orozoco-Covarrubias ML, Tamayo-Sanchez L, DuranMcKinster, Ridaura C, Ruiz Maldonado R. Malignant tumors in children. Twenty years of experience at a large pediatric hospital. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:243–9.
- [39] Boon LM, Fishman S, Lund DP, Mulliken JB. Congenital fibrosarcoma masquerading a congenital hemangioma: report of two cases. *J Pediatr Surg* 1995;30(9):1378–81.
- [40] Mounayer C, Benndorf G, Bisdorff A, Wassef M, Enjolras O. Facial hemangiopericytoma resembling an arteriovenous malformation. *J Neuroradiol* 2004;31:227–30.
- [41] Michel JL, Secchi T, Balme B, Barrut D, Thomas L, Moulin G. Hamartome angio-ecrine congenital. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:623–5.
- [42] Béta-bloquants. [En ligne] 2017. A partir d'URL : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>. Consulté le 25 mars 2017

- [43] Béta-bloquants. [En ligne] 2017. A partir d'URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/B%C3%AAta-bloquant>. Consulté le 25 mars 2017
- [44] Monographie d' INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol). Date de la dernière révision : 14 septembre 2012
- [45] HEMANGIOL 3,75 mg/ml Solution buvable Boîte de 1 Flacon de 120 ml [En ligne] à partir d'URL : <http://www.doctissimo.fr/medicament-HEMANGIOL.htm>. Consulté le 28 mars 2017.
- [46] Youcef A. Cours de 5eme année de pharmacie : les antihypertenseurs. Faculté de médecine. Tlemcen 2015-2016
- [47] Nicolas Delmotte, Christophe Curti, Marc Montana et al. Mise au point sur le traitement de l'hémangiome du nourrisson par bêtabloquant. *Thérapie* 2012 Mai-Juin; 67 (3):257–265
- [48] En ligne à partir d'URL : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67954061&typedoc=N> consulté le 28 Mars 2017
- [49] Lisa Weibel, Zurich. Propranolol – un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles. *Paediatrica*. 2009, 20(2) :29-31.
- [50] Propranolol/- retard Helvepharm 23.10.2015. En ligne à partir d'URL : <https://compendium.ch/mpro/mnr/3745/html/fr?Platform=Desktop>
- [51] Aténolol. 19 Septembre 2013 En ligne à partir d'URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/At%C3%A9nolol>
- [52] Justine Czernielewski, Daniel Hohl. Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ? *Rev Med Suisse* 2015 ; 11 : 763-767
- [53] Weibel L. Propranolol—un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles. *Pediatrica* 2009 ; 20 (2) : 29-31.
- [54] Salhi A, et al. Le timolol collyre 0, 5% traite l'hémangiome infantile et le protège de l'ulcération. *Ann Dermatol Venereol*. Elsevier Masson 2012; 139 (12): B117
- [55] Salma EL ouarzazi. L'effet du Timolol topique 0,5% sur les hémangiomes infantiles. UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH. 15 /07/2015
- [56] Moehrle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, et al. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol* 2013 ; 30 (2) : 245-249.
- [57] Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile hemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38 (2): 143-146.

- [58] Weissenstein A, Straeter A, Villalon G, et al. Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option. *Turk J Pediatr* 2012; 54 (2):156-158.
- [59] Shedden AH, Laurence J, Barrish A et al. Plasma timolol concentrations of timolol maleate: timolol gel-forming solution (TIMOPTIC-XE) once daily versus timolol maleate ophthalmic solution twice daily. *Doc Ophthalmol* 2001;103:73–79.
- [60] Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240:430–435.
- [61] Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ et al. Timolol Maleate 0.5% or 0.1% Gel-Forming Solution for Infantile Hemangiomas: A Retrospective, Multicenter, Cohort Study. *Pediatr Dermatol* 2012; 29(1) :28-31.
- [62] Yu L, Li S. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol : evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med* 2013 ; 6 : 388-390.
- [63] Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile hemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38 (2): 143-146.
- [64] Léauté-Labrèze C. Les bêtabloquants : un effet inattendu mais bénéfique sur l'évolution des hémangiomes infantiles. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2013 ; 25 (3) :149-54
- [65] Lisa Weibel, Zurich. Propranolol – un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles. *Paediatrica* 2009 ; 20(2) :29-31
- [66] L Yilmaz et al. Infantile Hémangioma and Propranolol: A Therapeutic "Revolution". Literature Review. *Rev Med Brux* 34 (6), 479-484. Nov-Dec 2013.
- [67] Alexandra Smith et al. Directives suisses pour le traitement par propranolol des hémangiomes infantiles. *Paediatrica*. 2016, 27(2) : 12-17.
- [68] C. Léauté-Labrèze, A. Taieb. Efficacité des bêtabloquants dans les hémangiomes capillaires infantiles : signification physiopathologique et conséquences thérapeutiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008)135, 860—862
- [69] C. Léauté-Labrèze. Hémangiomes infantiles : actualités dans le traitement. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:517-522.
- [70] M. Saint-Jean, S. Barbarot. Prise en charge thérapeutique des hémangiomes infantiles. *Le dossier Angiomes de l'enfant*.
- [71] O. Enjolras. Angiomes : hémangiomes et malformations vasculaires. *Encycl. Med. Chir* 1996; 12:715-10.
- [72] RE. Bowers, EA. Graham, KM. Thomlinson. The naturel history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960; 82:667–80.

- [73] A.Hidano, S. Nakajima. Earliest features of the strawberry marks in the newborn. *Br J Dermatol* 1972; 87:138–44.
- [74] O. Enjolras, MC. Riche, JJ. Merland et al. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990; 85:491–8.
- [75] Sondhi, K. Patnaik. Propranolol for Infantile Hemangioma (PINCH): An Open-label Trial to Assess the Efficacy of Propranolol for Treating Infantile Hemangiomas and for Determining the Decline in Heart Rate to Predict Response to Propranolol. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35:493–499.
- [76] M.S. Zegpi-Trueba, Á. Abarzúa-Araya, S. Silva-Valenzuela et al. Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangiomas: A Case Series of 57 Patients. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:708-717.
- [77] H. Zaher, H. Rasheed, A. Hegazy. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 558-63.
- [78] CJ. Schupp, JB. Kleberg, P. Günter. Propranolol Therapy in 55 Infants with Infantile Hemangioma: Dosage, Duration, Adverse Effects, and Outcome. *Pediatric Dermatology* 2011;28: 640–644
- [79] L. Bagazgoitia, A. Torrelo, JC. Lopez Gutiérrez et al. Propranolol for Infantile Hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2011; 28:108–114
- [80] JC. Albuquerque I, RA. Magalhães I, JA Félix et al. Treatment of children and adolescents with hemangioma using propranolol: preliminary results from a retrospective study. *Sao Paulo Med J* 2014; 132:48-54.
- [81] N. El Fekih, W. Hafsi, M. Jones, N. Zine et al. Traitement des hémangiomes infantiles par le propranolol en Tunisie. *Ann Dermatol Venerol* 2013; 140: 465-478.
- [82] M. Xiaorong, Z. Tinghui, X. Yan et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *Eur J Pediatr* 2013; 172:653–659.
- [83] Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*. 2014 Apr; 170:907-13
- [84] Chen XD, Ma G, Chen H, Ye XX, Jin YB, Lin XX. Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: a case-control study. *Pediatr Dermatol*. 2013 Jul-Aug; 30:457-61.
- [85] Rasul S. Clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma: a case control study. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24:102-12.

- [86] Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, MantranaBermejo ME, Fernández-Pineda I, de Agustín JC, Conejo-Mir J. Propranolol for the treatment of severe hemangiomas of infancy: results from a series of 28 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:510.
- [87] C. Léauté-Labrèze, A. Taïeb, P. Vergnes. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report *Pediatrics* 2009;124 :423.
- [88] S. Samet. Les hémangiomes cutanés immatures. À propos de 108 cas. Thèse Med. Sfax 1995 N°872.
- [89] G. Li-qiang, N.Si-li, T. Qi Tan, W. Hua. A Retrospective Study of Propranolol Therapy in 109 Infants with Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatology* 2013; 30:270-272.
- [90] L. Sagi, A. Zvulunov, M. Lapidoth, DB. Amitai. Efficacy and Safety of Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Presentation of Ninety-Nine Cases. *Dermatology* 2014; 228:136–144.
- [91] A. Zvulunov, C. McCuaig, J. Frieden et al. Oral Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas beyond the Proliferation Phase: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatric Dermatology* 2011; 28 :94–98.
- [92] L. Yongqi, Z. Yinghong, Z. Bin, T. Jianping. A Retrospective Study of Propranolol Therapy in 635 Infants with Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatology* 2014:1–2
- [93] MC. Fin, J. Glowacki , BJ. Mulliken et al. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Ped Surg* 1983; 18:894–900.
- [94] O. Enjolras, MC. Riche. Hémangiomes et malformations vasculaires superficielles. Paris : Medsi-McGraw-Hill 1990.
- [95] AN. Haggstrom, BA. Drolet, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118:882-7.
- [96] Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117:698-703.
- [97] Waner M, North PA, Scherer KA, Frieden IJ et al. The non-random distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139:869-75.
- [98] Chan H, Mckay C, Adams S, et al. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5-to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013 ; 131(6) : e1739-e1747.
- [99] El mouden H. Apport des bêtabloquants par voie orale dans les hémangiomes cutanés infantiles. Thèse Doctorat Médecine, Marrakech ; 2014, n°59,178pages.

[100] VK Sharma, FOG Fraulin, DO Dumestre, L Walker, AR Harrop. Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas. *Can J Plast Surg* 2013;21(1):23-28.

[101] Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128:259–266.

[102] Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 493–501.

Résumé :

Introduction et objective : L'hémangiome infantile est la tumeur bénigne la plus fréquente du nourrisson, Au cours de ces dernières années, les bêtabloquants ont apparu comme une alternative dans le traitement de l'IH. L'objective de la présente étude était d'évaluer l'efficacité des bêta-bloquants pour le traitement de l'IH.

Patients et méthodes : Une étude descriptive a été réalisée chez une série de 35 enfants atteints d'hémangiomes infantile dans le service de dermatologie du CHU Tlemcen entre Novembre 2015 et Mai 2017. Tous les enfants sont traités par les bêtabloquants.

Évaluation de l'efficacité : dans les contrôles cliniques et par les images, on a analysé la réponse thérapeutique. La réponse a été classée en réponse complète, réponse partielle et résistance thérapeutique.

Résultats : L'âge moyen de nos patients au début du traitement était de $5,25 \pm 2,66$ mois. Les bêtabloquants ont été administrés sur une période moyenne de 6 mois (3 mois à 15mois). Le traitement au bêta-bloquants a été efficace dans 97,1% des cas, avec une réponse complète chez 62,9% et une réponse partielle chez 34,3%. Il y a eu 26% des effets secondaire dont la majorité des effets était transitoire et ne suscitait pas l'interruption complète du traitement.

Conclusion : Le traitement des hémangiomes infantiles à l'aide de bêtabloquants est très efficace et bien toléré.

Mots clés : hémangiome infantile – bêtabloquants.

Abstract:

Introduction and objective: Infantile hémangioma (IH) is the most common benign tumor of infancy. In the recent years, beta-blockers became an alternative in the treatment of IH. The objective of the present study was to evaluate the effectiveness of beta-blockers for the treatment of IH.

Patients and methods: A descriptive study was realized on 35 children with infantile hémangioma of infancy seen in the dermatology service at UHC of Tlemcen between November 2015 and May 2017. All children were treated with beta-blockers.

Effectiveness evaluation: In clinical controls and by images. We analyzed therapeutic response. Response was categorized as complete response, partial response and therapeutic resistance.

Results: the average age of our patients at the beginning of treatment was 5.25 ± 2.66 months. Beta-blockers were administered over an average period of 6 months (3 months to 15 months). Beta-blockers treatment was effective in 97.1% of cases, with a complete response in 62.9% and partial response in 43.3%. There were a 26% of Side effects, the majority of events was transient and did not cause the interruption of the treatment.

Conclusion: Treatment of infantile hémangiomas with beta-blockers is highly effective and well tolerated.

Keywords: infantile hémangioma – beta-blockers.

ملخص:

مقدمة: الورم الوعائي الدموي هو الورم الوعائي الحميد الأكثر شيوعا عند الطفل، برزت حاصرات بيتا في السنوات الأخيرة كبديل في علاج هذا المرض، حيث كان الهدف من هذه الدراسة تقييم فعالية حاصرات بيتا لعلاج الورم الوعائي الدموي.

طرق ومرضى: لقد أجريت دراسة وصفية عند 35 طفل مصاب بالورم الوعائي الدموي في مصلحة طب الأمراض الجلدية بالمستشفى الجامعي بتلمسان، في الفترة الممتدة ما بين تشرين الثاني 2015 ومايو 2017، عولج جميع الأطفال بحاصرات بيتا.

تقييم الفعالية: بالصور وفي المراقبات السريرية قمنا بتقييم الاستجابة العلاجية حيث رتبنا على النحو التالي: استجابة كاملة، استجابة نسبية، مقاومة علاجية.

النتائج: بلغ متوسط عمر الأطفال 5.25 ± 2.66 شهرا، تم تناول حاصرات بيتا في فترة متوسطة تساوي 6 أشهر (3 أشهر الى 15 شهرا).

العلاج بحاصرات بيتا كان فعالا عند 97.1% مع استجابة كاملة قدرت ب 62.7% واستجابة نسبية وصلت الى 43.3%، ظهرت الأعراض الجانبية عند 26% من الأطفال حيث كانت الأغلبية أعراض عابرة ولم تستدعي التوقف النهائي عن العلاج.

الخاتمة: علاج الورم الوعائي الدموي بحاصرات بيتا فعال جدا وجيد التحمل.

الكلمات الأساسية: الورم الوعائي الجلدي-حاصرات بيتا

