



Cas Clinique

Efficacité du Propranolol dans l'Hémangiome Sous Palpébral chez un Nourrisson de 4 Mois

Noukeu ND¹, Ebana SR^{1,3}, Enyama D¹, Meguieze CA¹, Kedy Koum D^{1,2}

RÉSUMÉ

Les hémangiomes sont des tumeurs vasculaires bénignes à croissance rapide issues de cellules endothéliales. Elles sont plus fréquemment rencontrées chez le nourrisson et dans la petite enfance. Dans 80% des cas les hémangiomes du nourrisson ne sont pas traités et régressent spontanément. Mais parfois l'hémangiome est volumineux et peut occasionner des préjudices fonctionnels et esthétiques importants. La stratégie de traitement des hémangiomes infantiles a été révolutionnée par la découverte fortuite en 2008 de l'efficacité du propranolol dans cette affection.

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 4 mois, sexe féminin, adressée en consultation pour un volumineux hémangiome de la paupière inférieure droite découvert à 4 mois. Après un bilan préthérapeutique cardiopédiatrique normal, nous avons prescrit du propranolol comprimé à raison de 3 mg/kg/j pendant les 4 premiers mois. L'évolution a été marquée par une régression de l'hémangiome avec une bonne tolérance médicamenteuse.

¹ : Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Douala.

² : Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Douala.

³ : Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de Yaoundé.

Auteur correspondant

Dr Noukeu Njinkui
Diomède

Pédiatre néonatalogiste
HGOPEP

BP 7072, Douala

Tél : 695 24 00 44

E-mail :

dnoukeu@yahoo.fr

Mots clés : hémangiome, nourrisson, propranolol

Keywords : hemangioma, infant, propranolol

ABSTRACT

Hemangiomas are benign, rapidly growing vascular tumors from endothelial cells. They are more frequently encountered in infants and in early childhood. In 80% of cases the infantile hemangiomas are not treated and regress spontaneously. But sometimes the hemangioma is bulky and can cause significant functional and esthetic damage. The strategy for treating infantile hemangiomas was revolutionized by the fortuitous discovery in 2008 of the efficacy of propranolol in this disease. We report the case of a 4-month-old female infant, referred in consultation for a large right lower palpebral hemangioma. After a normal cardiopediatric pretreatment assessment, we prescribed 3 mg / kg / day of tablet propranolol during the first 4 months. The evolution was marked by a regression of the hemangioma with a good drug tolerance.

INTRODUCTION

L'hémangiome infantile est une tumeur bénigne dont le diagnostic est le plus souvent clinique. Il appartient au groupe des tumeurs vasculaires dans la classification de la société internationale pour l'étude des anomalies vasculaires (ISSVA) [1]. Avec une prévalence de 10% durant la première année de vie, les hémangiomes sont les tumeurs vasculaires les plus fréquentes durant l'enfance [2]. La croissance des hémangiomes est caractéristique : invisibles à la naissance puis prolifération à partir de 2–6 semaines avec croissance rapide pendant 3–9 mois ensuite la phase de plateau et enfin régression spontanée à partir de la deuxième année environ durant plusieurs années [3]. Son étiopathogénie reste encore inconnue. Certains facteurs angiogéniques participeraient à sa formation. Une origine clonale des cellules endothéliales ainsi que des anomalies de certains circuits faisant intervenir les récepteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire ont été mises en évidence. En fonction de son volume et/ou de sa topographie, l'hémangiome peut entraîner des

complications justifiant une prise en charge thérapeutique spécifique.

Léauté-Labrèze et al publiaient les premiers [4] leurs observations concernant le traitement d'hémangiomes complexes chez 11 nourrissons avec propranolol, un bêtabloquant non sélectif. Une formulation pédiatrique (solution buvable de propranolol), qui n'existait pas jusqu'ici, a été développée.

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 4 mois adressé par le service d'ophtalmologie pour un hémangiome de la paupière inférieure droite que nous avons traité avec des comprimés de propranolol.

OBSERVATION

Il s'agissait d'un nourrisson de sexe féminin âgé de 4 mois 2 semaines reçu dans le service d'ophtalmologie pour un hémangiome de la paupière inférieure droite évoluant depuis un mois et demi traité auparavant par un corticoïde topique sans succès.

Les antécédents révèlent qu'elle est issue d'une fratrie de 5 enfants, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement sont sans particularité. Son développement psychomoteur est normal.

A l'examen clinique, les paramètres anthropométriques et hémodynamiques sont normaux pour l'âge

Elle présente une tuméfaction sous palpébral droite d'environ 2.5 cm de longueur et 2 cm de largeur, de consistance molle, de couleur rose framboisé, indolore à la palpation, limitant l'ouverture complète de l'œil droit (figure 1). Les examens cardio-respiratoire et neurologique sont normaux.

Devant ce tableau clinique, le diagnostic d'un hémangiome infantile en phase proliférative est posé. La prise en charge a consisté à un bilan cardiologique comprenant l'échographie doppler et l'électrocardiogramme qui étaient normaux.

Le traitement avec le propranolol sous forme comprimé à écraser est débuté en fin septembre 2016. Initialement nous commençons à 3 mg/kg/j soit $\frac{1}{3}$ de comprimé de 40 mg en deux prises. Nous revoyons le nourrisson deux fois par semaine les deux semaines suivantes puis une fois par mois pour contrôler les chiffres de pression artérielle et de la fréquence cardiaque. L'hémangiome régresse rapidement dès les premiers mois (figure 2 et 3). Nous avons augmenté la dose à 4 mg/kg/j soit $\frac{1}{2}$ comprimé de 40 mg en deux prises au deuxième mois de traitement (novembre 2016). Nous sommes au quatrième mois de traitement et la décroissance (figure 4) continue sans effet indésirable constaté. Le bilan biologique en début et au quatrième mois de traitement révèle une fonction hépatique et rénale normales.

DISCUSSION

Les hémangiomes sont un amas complexe de cellules endothéliales clonales en association avec des péricytes, des cellules dendritiques et des mastocytes [2]. On ne sait que peu de choses sur les régulateurs de la prolifération et de l'involution des hémangiomes. Durant la phase de croissance, l'angiogenèse est stimulée par le *basic fibroblast growth factor (bFGF)* et le *vascular endothelial growth factor (VEGF)*. Dans cette phase de prolifération, l'histologie montre une division cellulaire endothéliale et interstitielle active; lors de la phase involutive par contre on note une apoptose de ces groupes de cellules [2]. On peut envisager les explications suivantes pour l'effet du propranolol sur les hémangiomes infantiles: a) vasoconstriction (les hémangiomes deviennent rapidement pâles et mous); b) expression réduite des gènes *VEGF* et *bFGF* par une régulation à la baisse du *RAF mitogen-activated protein kinase pathway* (ce qui expliquerait la réduction du volume de l'hémangiome); c) induction de l'apoptose des cellules endothéliales des capillaires [4].

Il existe quatre indications principales pour le traitement des hémangiomes infantiles. Ceux du fait de leur topographie et/ou de leur volume qui peuvent menacer le pronostic vital, ceux qui peuvent entraîner un risque

fonctionnel (région périorbitaire), ceux qui peuvent être douloureux en cas d'hémangiome ulcéré, et ceux qui ont un risque très élevé de séquelles mutilantes avec retentissement esthétique majeur au long terme, notamment dans les localisations péri-orificielles. Notre cas concerne la région orbitaire avec une limitation de l'ouverture de l'œil droit.

Léauté-Labrèze et al. ont décrit chez 32 enfants une rapide involution de leur hémangiome sous propranolol [4]. Bonifazi et al. ont décrit récemment 5 enfants âgés de 8 à 12 semaines traités pour un hémangiome et confirment l'effet favorable du propranolol [5]. Koffi Akka et al. démontrent l'efficacité du propranolol sur un volumineux hémangiome parotidien chez un nourrisson d'un mois [6]. Les connaissances actuelles se limitent aux hémangiomes en phase de prolifération et l'effet d'une utilisation plus tardive (âge >1 an) n'est pas connu. Il faut aussi savoir qu'il n'existe pas, à ce jour, d'étude contrôlée concernant l'utilisation du propranolol [8].

Les schémas posologiques du propranolol sont variables dans le traitement de l'hémangiome infantile. Plusieurs auteurs recommandent une augmentation de posologie progressive à l'instauration du traitement, afin de diminuer les risques d'effets indésirables [9,10]. Le propranolol est utilisé sous forme de solution buvable dosée à 3,75 mg/ml de chlorhydrate de propranolol. La dose thérapeutique efficace est de 3 mg/kg/j. Devant la difficulté d'obtenir des doses minimales avec la forme comprimé, nous avons débuté notre traitement à 3 mg/kg/j que nous avons augmenté après quatre semaines. Les effets indésirables mentionnés par Léauté-Labrèze et al. étaient tous rares, peu importants et passagers. Les effets indésirables possibles des bêtabloquants sont bien connus, notamment la bradycardie transitoire et l'hypotension artérielle, raison pour laquelle une surveillance étroite est indiquée en début de traitement. Notre nourrisson a gardé un état hémodynamique stable durant tout le traitement.

A l'heure actuelle, la solution buvable de propranolol n'est pas disponible dans notre pays. Avec l'accord parental nous avons utilisé la forme comprimé en fraction équivalente à la posologie du nourrisson. L'observance des parents nous a permis d'obtenir des résultats satisfaisants (figure 4).

CONCLUSION

Le propranolol constitue une révolution thérapeutique dans la prise en charge des hémangiomes infantiles compliqués. Le succès thérapeutique repose néanmoins sur la précocité du traitement. La prise en charge des hémangiomes infantiles étant pluridisciplinaire, il est important que les différents intervenants puissent prendre conscience de l'existence de ce nouveau traitement. Bien que la solution buvable de propranolol ne soit pas encore disponible, le comprimé reste une alternative thérapeutique avec des résultats similaires

RÉFÉRENCES

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(3):412-22
2. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland. *Ped Dermatol*. 2005;22:383-406.
3. Bruckner AL, Frieden IJ, Esterly NB. *Textbook of Pediatric Dermatology* (Harper J, Oranje A, Rose N). 2nd edition, Vol. 2, Oxford: Blackwell Publishing; 2006;1175-92
4. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51
5. Ezekowitz RAB, Phil CBD, Mulliken JB, et al. Interferon alpha-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326:1456-63
6. Bonifazi E, Colonna V., Mazzotta F, Balducci G, Laforgia N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. *Eur J Pediatr Dermatol* 2008;18: 185-92.
7. Koffi-aka V. ; Dosso-yavo N. ; Kprohouri-akpa R. M. ; Mobio N. M. A. Efficacité du propranolol dans le traitement de l'hémangiome de l'enfant: Expérience du service ORL du CHU de Treichville. *La Lettre d'Oto-Rhino-Laryngologie*, 2014, no337, pp. 18-20
8. I. Ait Sab , S. Roida , M. Sbihi & S. Amal. Hémangiome cutané infantile: à propos d'un cas. *Bull Soc Pathol Exot*, 2009, 102, 4, 254-267
9. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, El Hachem M, Oranje AP, Rubin AT, Weibel L, Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015 Jul;174(7):855-65.
10. Haider KM, Plager DA, Neely DE, et al. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *J AAPOS* 2010; 14: 251-6
11. Fabian ID, Ben-zion I, Samuel C, et al. Reduction in astigmatism using propranolol as first line therapy for periocular capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 53-8



Figure 1 : nourrisson de 4 mois, hémangiome infantile sous palpébrale droit- 1^{ère} consultation. (Publié avec autorisation du patient resp de ses parents)



Figure 2 : 1 mois de traitement au propranolol. (Publié avec autorisation du patient resp de ses parents)



Figure 3 : 2 mois de traitement au propranolol. (Publié avec autorisation du patient resp de ses parents)



Figure 4 : 4 mois de traitement au propranolol. (Publié avec autorisation du patient resp de ses parents)

