

BÉTABLOQUANTS ET HÉMANGIOME INFANTILE NÉCESSITANT UN TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : UNE RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE ?

par

O. ENJOLRAS, V. SOUPRE, M.-P. VAZQUEZ, A. PICARD

INTRODUCTION

L'hémangiome infantile (HI) est la plus fréquente des tumeurs vasculaires bénignes de l'enfant (Tableau 1) [1, 2]. Affectant exclusivement les tranches d'âge pédiatriques, les HI concernent 8 à 10 % des enfants. Les facteurs de risque connus sont la grande prématurité, un petit poids de naissance (moins de 1 500g), les « blessures » du placenta tels que décollement, biopsie de trophoblaste ou pré-éclampsie, des facteurs comme un âge maternel élevé, un traitement de fertilité et une grossesse multiple, et le fait d'être une fille. Plus l'hémangiome est grave, compliqué, ou associé à des anomalies structurales telles les anomalies cérébrales, vasculaires, oculaires, sternales observées dans le syndrome associé malformatif PHACES, et plus le ratio filles/garçons s'élève, passant de 3/1 à 9/1 [2].

L'HI a un cycle évolutif en trois temps. Il apparaît peu après la naissance, ou est précédé d'une lésion congénitale annonciatrice trompeuse, qui évoque soit une tache blanche d'hémartome anémique, soit une macule rouge simulant une malformation capillaire. Il subit son expansion en quelques semaines ou mois : cette phase de prolifération aboutit à une tumeur qui peut être dermique superficielle, ou plus profondément développée dans la peau. Elle sera d'un rouge vif si elle atteint le derme papillaire (forme tubéreuse), et en masse bleutée si elle est hypodermique et sous-cutanée. Bien souvent elle est mixte, masse rouge au centre, avec un débord infiltré bleuté. Suit une lente régression étalée sur des années (phase d'involution). Le stade final est marqué par des séquelles proportionnelles à l'atteinte cutanée et au volume, parfois non négligeables, à la fois cutanées, morphologiques, et fonctionnelles, en région faciale notamment [1, 2].

En grande majorité, les HI sont de petite taille, et implantés en zones masquées par les vêtements. Dans la mesure où il s'agit de tumeurs spontanément régressives, on conçoit aisément l'abstention thérapeutique recommandée dans une majorité de cas. Il est cependant des circonstances où un traitement médical s'avère indispensable : HI au développement important en surface et/ou volume, localisations faciales, surtout si elles comportent un risque fonctionnel (par exemple, HI palpébraux et orbitaires péri-oculaires à risque visuel), HI ulcérés de façon torpide et douloureuse quel qu'en soit le siège, HI ulcérés en zones centrofaciales juxta-orificielles, toujours très destructeurs, HI de siège viscéral (Tableau 3). Ce traitement est destiné à bloquer la croissance tumorale, à limiter les complications, et à accélérer la résorption de la lésion.

L'HI a fait l'objet depuis 20 ans d'une active recherche biologique qui a décrypté les divers facteurs et cellules impliqués dans la prolifération et la régression de cette tumeur [3, 4]. L'HI est un modèle de remodelage tissulaire à partir de cellules souches pluripotentes. L'origine de la cellule endothéliale qui y subit une expansion clonale est discutée depuis la mise en évidence en 2000 d'un immunophénotype commun avec les cellules endothéliales placentaires (GLUT-1, Lewis Y Ag, Merosine, FCÁRII) [5]. La positivité du transporteur du glucose GLUT-1 est d'ailleurs devenue un élément incontournable du diagnostic histopathologique des HI dès qu'il y a un doute sur l'histologie standard. Les recherches ont abouti en 2008 à la création du premier modèle animal (Tableau 2) [6]. Celui-ci constitue une remarquable avancée car il devrait permettre notamment l'évaluation de l'efficacité et du mode d'action des traitements médicaux de l'HI.

Durant des dizaines d'années le traitement des formes graves d'HI n'a guère évolué. Lorsqu'un traitement médical s'avérait nécessaire il comportait en premier lieu une corticothérapie, en règle orale intense et prolongée, rarement par voie veineuse, et en second lieu, en cas d'échec, une mono ou polychimiothérapie. En 2007, la découverte fortuite de l'efficacité d'un bêtabloquant, le propranolol [7], puis la confirmation de cette efficacité et d'une tolérance a priori bien meilleure que celle des traitements classiques, a révolutionné l'approche thérapeutique des HI. Il a été rapporté que 15 % des HI environ reçoivent un traitement médical, qu'il s'agisse de formes viscérales (Tableau 3) ou superficielles graves [8, 9].

TRAITEMENT MÉDICAL DES HI À RISQUES OU DÉJÀ COMPLIQUÉS

La **corticothérapie orale** est donnée en phase de prolifération, depuis les années 1960. Les médicaments utilisés (prednisone, prednisolone, bétaméthasone), ainsi que les modalités thérapeutiques (posologie, durée de la phase d'attaque, durée et méthodologie de la diminution des doses) varient d'une équipe à une autre. Très peu de pays ont accordé une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) à des corticostéroïdes dans l'indication hémangiome infantile. Le bénéfice est diversement apprécié dans des publications rétrospectives inhomogènes quant aux modalités du traitement et aux critères d'efficacité retenus. Aux doses et durées prescrites pour être efficaces en cas d'HI graves les effets indésirables sont inévitables [10, 11]. Effets à court terme : irritabilité, insomnie, reflux gastro-œsophagien accru, aspect cushingoïde, hypertension artérielle, cardiomyopathie hypertrophique, immunosuppression secondaire avec infections (quelques cas de pneumocystose pulmonaire ayant été rapportés on a pu suggérer d'associer systématiquement du triméthoprime-sulfaméthoxazole à la corticothérapie [12]). Effets à moyen terme : ostéoporose, insuffisance surrénale, qui dure de quelques semaines à quelques mois après la fin de la corticothérapie et doit être compensé par de l'hydrocortisone ; retard statural, en général récupéré en 6 à 24 mois. L'action antiangiogène des corticoïdes dans l'HI ciblerait les cellules souches multipotentes présentes au sein des hémangiomes (communication J. Bischoff, Journée pédiatrique de la Société Française de Dermatologie, séance du 14 janvier 2009).

Les **interférons alfa 2a et 2b** (IFN α 2a et 2b) ont été introduits au début des années 1990 [13], avec une efficacité indiscutable (on a pu dire dans 90 % des cas). Les effets secondaires classiques et contrôlables sont observés : modifications des paramètres biologiques (hématologiques, hépatiques, et même thyroïdiens) et syndrome « grippal ». La survenue de paraplégie spastique, qui ne se verrait que dans le contexte de tumeurs vasculaires infantiles ainsi traitées (HI essentiellement) et chez des nourrissons traités avant l'âge de 1 an, a conduit à limiter son utilisation aux formes très graves, voire à risque léthal, en échec de la corticothérapie systémique [14]. L'activité de l'IFN α 2a et 2b passerait par la régulation de la production des facteurs d'angiogénèse vasculaire impliqués dans la croissance de ces

tumeurs (bFGF et VEGF) et l'accélération de l'apoptose tumorale.

La **vincristine** a été introduite ultérieurement, toujours pour des formes graves corticorésistantes, et par analogie avec son efficacité au cours du syndrome de Kasabach-Merritt [15]. Elle est active sur les formes superficielles et viscérales [16]. Les effets indésirables sont surtout à type de douleurs abdominales, l'iléus paralytique étant rare. On observe des modifications transitoires des réflexes ostéotendineux, une fatigue, parfois une neutropénie, et si un cathéter central s'avère nécessaire pour les injections il y a les divers risques inhérents à sa présence : infections, fuite, migration. La vincristine, antiméiotique se liant à la tubuline cellulaire, provoquerait l'apoptose de l'HI.

De façon plus ponctuelle ont été utilisés le cyclophosphamide [17] et la bléomycine (celle-ci en injection intralésionnelle).

TRAITEMENT DE L'HI PAR LE BÊTABLOQUANT PROPRANOLOL

Son efficacité a été découverte fortuitement après son introduction dans le traitement d'un nourrisson souffrant de cardiomyopathie hypertrophique dans un contexte d'HI sous corticothérapie systémique [7]. Le traitement peut débuter dès la période néonatale pour certains HI très évolutifs, mais le plus souvent il est instauré entre 2 à 5 mois, période de pleine expansion tumorale.

La première précaution consiste à éliminer les contre-indications permanentes : bloc auriculoventriculaire (le bilan pré-thérapeutique comporte outre l'examen clinique, ECG, et échographie cardiaque), bronchiolites répétées, asthme infantile, antécédent de traitement de la mère par bêtabloquant durant la grossesse ce qui favorise les hypoglycémies du nouveau-né, prématurité ; le traitement est stoppé temporairement en situation de jeûne à cause du risque accru d'hypoglycémie (acte chirurgical, gastro-entérite, vomissements...).

La posologie est peu à peu ajustée à la prise de poids de l'enfant qui est importante dans les premiers mois de vie, période de prolifération majeure de l'HI. La dose efficace semble se situer en règle entre 2 et 3 mg/kg/jour, rarement plus, donnés en 2 ou 3 prises régulièrement espacées dans la journée (Figures 1 et 2). Exceptionnellement plus. Le résultat est extrêmement rapide notamment en cas de forme très infiltrée dont on voit la masse « fondre » en quelques jours [7, 18] (Figures 1a, b). Pour les zones rouges tubéreuses de surface les résultats peuvent être rapides ou au contraire lents (Figures 2a, b, c). Des paliers dans l'efficacité sont souvent observés amenant à de petites adaptations de dose. Le traitement doit couvrir toute la phase potentielle de prolifération de l'HI et se termine en général vers l'âge de 1 an. Quelques enfants connaissent un rebond de croissance tardif de leur HI à l'arrêt du bêtabloquant, et cela se produit habituellement en quelques jours ; la reprise du propranolol s'avère à nouveau efficace. Aux doses utilisées dans l'HI les effets secondaires possibles (hypoglycémie, bradycardie avec hypotension en début de traitement) amènent exceptionnellement à stopper le traitement. Sont également signalés des cauchemars, et le déclenchement d'asthme amenant à arrêter le médicament.

BÊTABLOQUANTS ET HÉMANGIOME INFANTILE : LES POINTS EN SUSPENS

Notre expérience porte sur un seul bêtabloquant le propranolol (avlocardyl®), qui se fixe sur des récepteurs bêta 2 dont la présence a été démontrée au sein des cellules endothéliales de l'HI (communication Dr Christine Léauté-Labreze, 17^{ème} International Workshop on Vascular Anomalies, Harvard Medical School, Boston Juin 2008). Certains essais prélimi-

naires ont eu lieu avec l'acébutolol (sectral®) (communication Dr Michèle Bigorre, 17^{ème} International Workshop on Vascular Anomalies, Harvard Medical School, Boston Juin 2008) qui se fixerait sur des récepteurs bêta 1. L'efficacité du propranolol pourrait passer par une réduction des facteurs d'angiogénèse VEGF et bFGF via le contrôle du HIF-1 activé, d'où un effet pro-apoptose ; on évoque aussi un effet sur les cellules souches endothéliales progénitrices de l'HI.

Bien des points restent à préciser dans la réalisation des traitements par le propranolol. Quel est le dosage de démarrage le plus approprié (1 ou 2 mg/kg/ jour) ? Varie-t-il selon les enfants ? Faut-il opter pour une augmentation progressive des doses à l'introduction du propranolol, ce qui pourrait permettre un ajustement individualisé. Nous avons l'expérience de deux cas d'hémangiome sténosants des voies aériennes supérieures où le propranolol s'est avéré salvateur [20]. Pour les formes les plus problématiques, et pour certaines formes viscérales, l'adjonction en début de traitement d'une corticothérapie générale est-elle indispensable ? Comment stopper le traitement ? La tendance est de stopper du jour au lendemain comme cela se fait habituellement en cardiologie : mais pour éviter les rebonds de croissance tumorale, observés dans quelques cas à l'arrêt du traitement, ne vaudrait-il pas mieux faire une régression des doses comme cela est d'usage avec la corticothérapie orale ?

La bonne tolérance du propranolol, telle qu'elle est connue de longue date en cardiologie pédiatrique, sera-t-elle la même dans le domaine des HI ? Certains s'en inquiètent [19]. Certes le propranolol est utilisé depuis 35 ans en cardiologie pédiatrique avec un bon profil de sécurité. Mais, dans la mesure où le mode d'action du propranolol dans cette indication est encore hypothétique [20], cette question sur la sécurité est licite car l'HI est une tumeur vasculaire qui a réservé des surprises iatrogènes : ainsi les paraplégies spastiques survenues sous interféron alfa 2a et 2b n'ont été observées que dans le domaine tumoral vasculaire infantile (HI singulièrement), et non en pathologie hématologique ou hépatique [14]. Une étude multicentrique européenne et nord américaine, coordonnée par les laboratoires Pierre Fabre et le CHU de Bordeaux (service du Pr Alain Taïeb), démarrera fin 2009, en vue d'une extension d'AMM et de la mise au point d'une forme pédiatrique de propranolol destinée au nourrisson : elle devrait nous apporter des informations supplémentaires sur la conduite de ces traitements [21]. Si cette bonne tolérance se confirme il sera licite d'étendre le champ des prescriptions à des lésions de taille modeste mais qui laissent des traces cutanées difficiles à restaurer, comme par exemple le petit HI globuleux de milieu de joue, de lèvres, de front, etc.

Quoi qu'il en soit, dans un domaine thérapeutique médical qui stagnait, l'arrivée des bêtabloquants semble à ce jour une véritable révolution thérapeutique tant en efficacité qu'en tolérance.

O. Enjolras¹, V. Soupre¹, M.-P. Vazquez^{1,2}, A. Picard^{1,2}

¹Unité des Angiomes, Service de chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Plastique, AP-HP, Hôpital d'Enfants Armand_Trousseau, 26, Avenue du Docteur Arnold Netter, F-Paris 75012 (France).

²Université Pierre et Marie Curie-Paris6, UFR de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris, F-75005

Auteur correspondant : Odile Enjolras, Tel : 01 44 73 69 34,

e-mail : secretariat.enjolras@trs.aphp.fr

RÉFÉRENCES

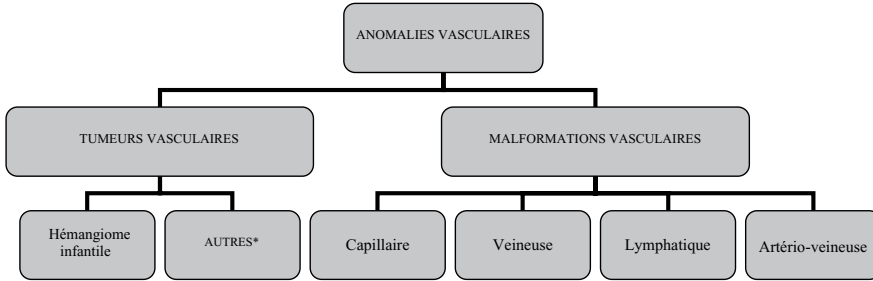
1. Enjolras O, in : Enjolras, Wassef, Chapot. A Color Atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge University Press, New York 2007, pp : 21-77..
2. Enjolras O, in : Taïeb, Enjolras, Vabres, Wallach. Dermatologie Néonatale, Editions Vigot-Maloine, Paris 2009, pp 244-66.
3. Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, Friedlander SF. Pathogenesis of infantile haemangioma: new mole-

- cular and cellular insights. *Expert Reviews in Molecular Medicine* (2007), 9:1-19 Cambridge University Press.
4. Picard A, Boscolo E, Khan ZA, Barch TC, Mulliken JB, Vazquez MP, Bischoff J. IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma. *Pediatr Res*. 2008;63 : 263-7.
 5. North PE, Waner M, Mizeracki A et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137:559-70
 6. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Tatianna C. Barch, Mulliken JB, Bischoff J. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2592-9.
 7. Léauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-51.
 8. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon Mc, Horii KA et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118 : 882-7.
 9. Chan YC. Current treatment practices in the management of cutaneous haemangioma. *Expert Opin Pharmacother* 2004: 1937-42.
 10. George ME, Sharma V, Jacobson J, et al. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004; 140 : 960-9.
 11. Pope E, Krafchik BR, et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas : a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119:1239-1247
 12. Guillemot N, Blanchon S, Nathan N, Corvol H, et al. Pneumonie à pneumocystis jiroveci durant une corticothérapie prolongée chez un enfant immunocompétent. *Rev Pneumol Clin*. 2008; 64:225-8.
 13. Ezekowitz RA, Mulliken JB, et al. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63
 14. Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon alpha. *Laryngoscope* 2004; 114 : 1231-6.
 15. Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, Garzon M, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 459-62.
 16. Enjolras O, Varotti E, Brévière GM, Roger G, Pellegrino B, Tovi M et al. Traitement par Vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2004;11: 99-107.
 17. Wilson MW, Hoehn ME, Haik BG, Rilman M, Reiss U. Low dose of cyclophosphamide and interferon alfa 2a for the treatment of capillary hemangioma of the orbit. *Ophthalmology* 2007; 5: 1007-11.
 18. Bonifazi E, Colonna V, Mazzotta F, Balducci G, Laforgia N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. *Eur J. Pediatr Dermatol* 2008 ; 18 : 185-92 .
 19. Siegfried EC, Keenan WJ, Al Jureidini S. More on Propranolol for Hemangiomas of Infancy: Letter. *N Eng J of Med* 2008; 359: 2846. -et- Léauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Taïeb A. More on Propranolol for Hemangiomas of Infancy: Reply. *N Eng J of Med* 2008; 359: 2847.
 20. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Roger G, Garabédian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Accepté 2009 International Journal of Pediatric Otolaryngology (IJPO)*.
 21. Léauté-Labreze C, Taïeb A. Efficacité des bêtabloquants dans les hémangiomes capillaires infantiles : signification physiopathologique et conséquences thérapeutiques. *An Dermatol Venerol* 2008 ; 135 : 860-2.

Figures et Tableaux (Cf p 196)

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES « ANGIOMES »
EN TUMEURS VASCULAIRES ET MALFORMATIONS VASCULAIRES
(CLASSIFICATION DE L'ISSVA)

*Autres= angiome en touffes, hémangioendothéliome kaposiforme, syndrome de Kasabach-Merritt, hémangioendothéliome à



cellules fusiformes, hémangiopericytome, etc.

TABLEAU 2 : MISE AU POINT EN 2008 DU PREMIER MODELE
ANIMAL D'HEMANGIOME INFANTILE [5]

- Dissection d'une biopsie d'hémangiome infantile

- Isolement de cellules, grâce au marqueur de cellules souches CD 133 (population clonale) et implantation des cellules isolées chez un souriceau immunodéficient nouveau-né

- Développement d'une tumeur vasculaire de type hémangiome infantile, faite de cellules endothéliales humaines, GLUT-1 et mérosine positives, comme celles de l'hémangiome de départ

- Après 2 mois, la tumeur régresse spontanément et elle laisse un tissu riche en cellules adipeuses humaines, exactement comme cela peut se produire dans des HI à involution fibro-adipeuse

Cf Figure 1a, 1b, 2a, 2b et 2c p 196

TABLEAU 3 : LOCALISATIONS VISCÉRALES D'HEMANGIOMES, D'APRES (2)

Siège viscéral	Fréquence	Gravité	Symptomatologie	Méthodes de diagnostic	Prise en charge
Palpébral et orbitaire	inconnue	50 % à 80 % de complications visuelles rapportées en cas d'atteinte péri-oculaire	Astigmatisme par compression de cornée et sclérotique ; strabisme ; amblyopie liée à occlusion de l'axe visuel et au trouble de réfraction non corrigé	IRM	Rééducation orthoptique, outre le traitement médical ou chirurgical de l'HI
Voies aériennes	1,4 %	variable	Dyspnée, tirage, difficultés de tétées, détresse respiratoire	Endoscopie	Traitement médical, laser-destruction ou chirurgie
Foie (3 types : solitaire, multiple, diffus)	0,1 %	Variable : de bénin à létal (défaillance cardiaque et défaillance hépatique fulminante dans forme diffuse)	-Hépatomégalie, cytolysé hépatique, thrombopénie modérée et troubles de la coagulation -Défaillance cardiaque -Association à des hémangiomes miliaires cutanés (dizaines à centaines) et autres HI viscéraux -Hypothyroïdie acquise liée à sécrétion par la tumeur d'une enzyme inactivante	- Echographie et IRM abdominale ± scanner - Parfois artériographie - Echo cœur - Bilan thyroïde	Selon les cas : - traitement médical, - embolisation thérapeutique, - chirurgie, - transplantation hépatique (forme diffuse)
Intestinal	Inconnue (rare)	Variable	- Hémorragies intestinales - Crises douloureuses abdominales - Lésions asymptomatiques (découvertes lors d'endoscopie systématique)	Endoscopies digestives à adapter selon symptômes	Traitement médical ou chirurgical
Autres : pancréas, rate, rein, cœur, méninges, cerveau	Inconnue (très rare)	Fonction du siège et la taille	Selon siège	IRM et/ou angio-scanner	Traitement médical le plus souvent

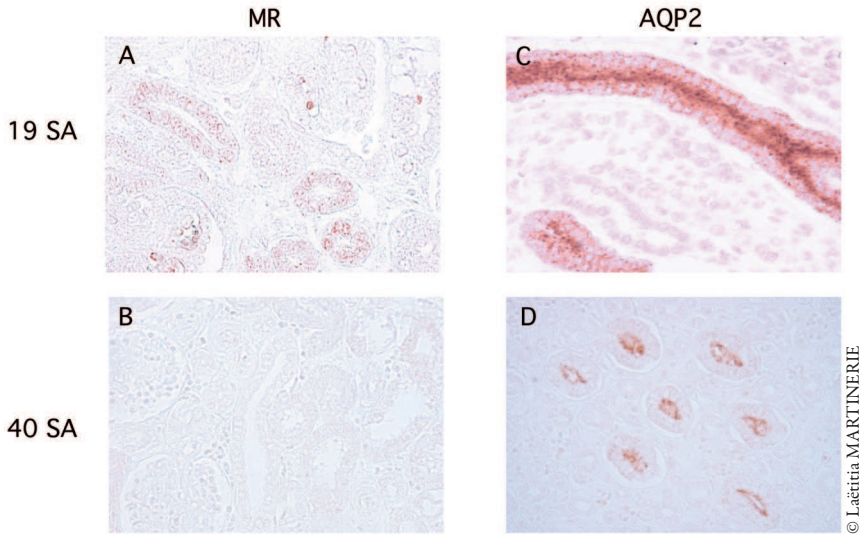
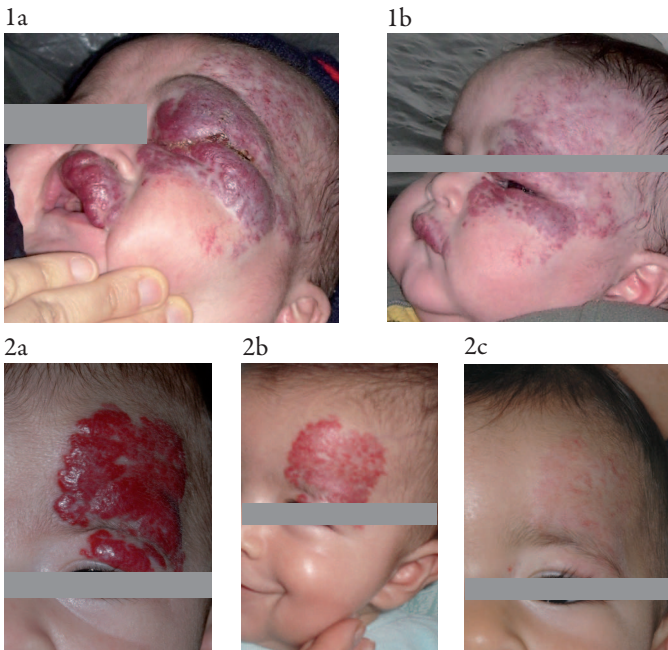


FIGURE 3 : Immunodétection des protéines MR et AQP2 dans des reins de fœtus humains.

A-B: Immunodétection de la protéine MR. La protéine est détectée au niveau des noyaux des cellules tubulaires distales du rein à 19 SA, mais plus à 40 SA. C-D: Immunodétection de la protéine AQP2 à tous les stades de développement, localisée à la membrance apicale des cellules tubulaires distales du rein. Objectif x 20. SA : semaines d'aménorrhées.

BÉTABLOQUANTS ET HÉMANGIOME INFANTILE... p247
 O. ENJOLRAS, V. SOUPRE, M.-P. VAZQUEZ, A. PICARD



1. hémangiome infantile non répondeur au traitement corticostéroïde (aspect cushingôïde lié à 3 mois de corticothérapie) (a) ; même enfant après seulement 11 jours de propranolol (b).
 2. hémangiome infantile en pleine phase de prolifération : début de traitement par propranolol (a) ; même enfant après 1 mois de traitement (b) ; même enfant à l'arrêt d'un traitement qui aura duré 5 mois (c).