



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N°132

L'effet du Timolol topique 0,5% sur les hémangiomes infantiles

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 /07/2015
PAR

Mlle. **Salma EL OUARZAZI**

Née le 29 Octobre 1989 à Marrakech
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Timolol topique- hémangiomes infantiles- étude prospective

JURY

Mr. **S. AMAL**

Professeur de Dermatologie

PRÉSIDENT

Mme **O. HOCAR**

Professeur agrégé de Dermatologie

RAPPORTEUR

Mr. **M. BOURROUS**

Professeur agrégé de Pédiatrie

Mme **G. DRAISS**

Professeur agrégé de Pédiatrie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَعْلَى الشَّكْرِ الْبَعْثُ وَالْإِثْقَالُ
وَالْغَمُّ وَالْهَمُّ وَالْأَمُّ وَالْإِثْقَالُ

وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ
فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ



Serment d'hypocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je
m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes
malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

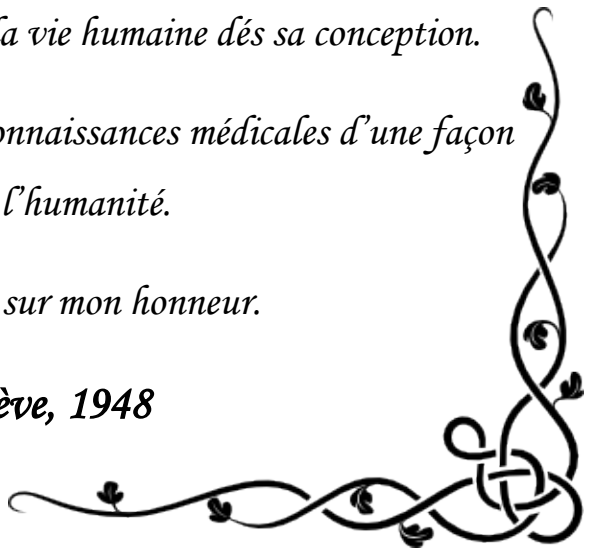
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon
contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. El FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance...
Aussi c'est tout simplement que*



Je dédie cette thèse...

Je remercie



Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*A mon très cher père El ouarzazi Abdelmajid
Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour
et toute ma gratitude.*

Merci pour tes sacrifices le long de ces années.

Merci pour ta présence rassurante.

*Merci pour tout l'amour que tu procures à notre
petite famille...*

*Tu as toujours été pour moi la lumière qui me
guide dans les moments les plus obscurs. En
témoignage des profonds liens qui nous unissent,
veuillez cher père trouver à travers ce travail
l'expression de mon grand amour, mon
attachement et ma profonde reconnaissance.*

*Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour
me servir d'exemple dans ma vie et dans
l'exercice de ma profession. Puisse dieu te prêter
longue vie et bonne santé afin que je puisse te
combler à mon tour.*

Je t'aime beaucoup

A ma tendre mère Khadija Baba

*Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer
mon profond attachement et ma reconnaissance
pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta
présence dans mes moments les plus difficiles, et
si j'en suis arrivée là ce n'est que grâce à toi ma
maman adorée. Tu m'as toujours conseillé et
orienté*

*dans la voie du travail et de l'honneur, ta
droiture, conscience et amour pour ta famille me
serviront d'exemple dans la vie. Ce modeste
travail paraît bien dérisoire pour traduire une
reconnaissance infinie envers une mère aussi
merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille
Puisse ce jour être la récompense de tous les
efforts et l'exaucement de tes prières tant
formulées.*

Je t'aime très fort

A mes très chers frères Ali et Slimane

*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 ma grand-mère Mmi Aziza

*Ta bénédiction, tes prières m'ont été toujours
précieuses. Trouvez ici l'expression de ma tendresse,
mon profond amour et reconnaissance.*

Puisse dieu te prêter longue vie et bonne santé.

A la mémoire de mes grands-parents, mes oncles

Azizi et Amine, et ma tante Fatna

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents
aujourd'hui*

*Que Dieu ait vos âmes et vous accueille dans son
paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde.*

A mes oncles et leurs femmes

*Que ce travail soit pour vous le témoignage de mes
sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

*Puisse dieu vous procurer bonheur, prospérité et
grand succès.*

*A mes tantes Mama Houbi, Tata Aicha, Tata
Meriem et leurs maris
Avec toute mon affection, je vous dédie mon travail
comme témoignage de mon grand amour*

*A mes cousines et cousins
Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon
grand respect et ma profonde estime.
Que dieu vous protège*

*A tata Mina
A toute ma famille
Avec toute mon affection et mon respect.*

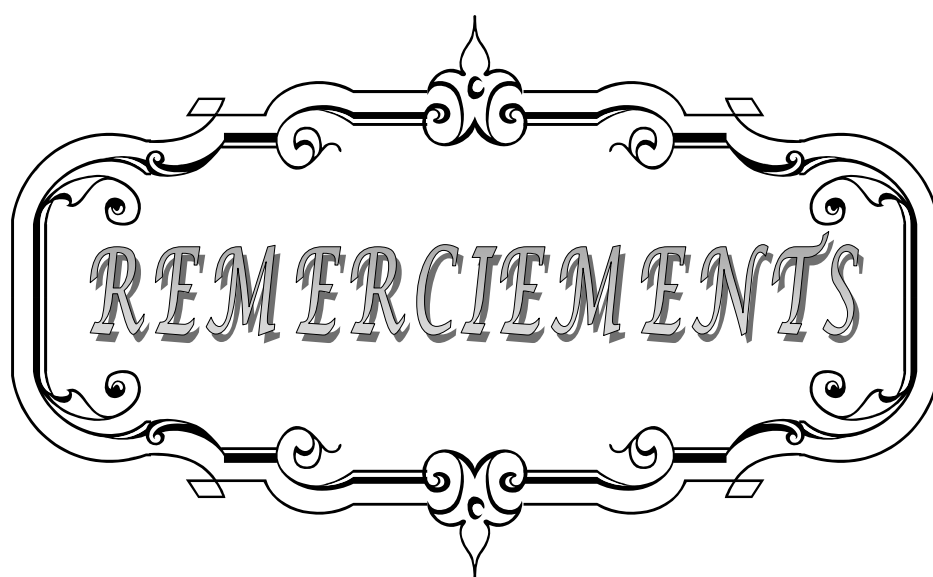
*A mes chères amies : Imane Alharras, Nada
Ammor et Salma Bahi
Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance
sincères que j'ai pour vous. Que ce travail soit un
témoignage de mon affection, je vous le dédie
pour tous les moments que nous avons passés
ensemble. Je prie Dieu le tout puissant de vous
accorder santé, bonheur et succès.*

A mes amis (es) et collègues

*Aziza El ouadghiri, Jinane Kharbouch, Meriem EL
batouchi, Samira El yamani, Mohcine Errehan,
Azddine Errai, Soufiane Elmaleh, Ahmed Gourani,
Oussama Fikri, Yassine Faouzi, Yassine El ghani,
Kamal El khoudri, Asmae Goulahsen, Amina Gougou,
Souad Elmehdi, Ghizlane Elmouhadab, Sara Eljadid,
Soukaina Jiddi, Maha Hakim, Meriem Rabetateddine,
Imane Elhidaoui, Noura Hachmane, Mouhcine
Elmardouli, Hicham Fadal, Ramia Benhamou, Jihane
El alami, Loubna Oukit, Meriem Ouryaghli, Fatima-
zahra Karimi, Kawtar Hassaki, Fatima-zahra Hadid,
Fatima-zahra Haddar, Hanane Eddaoualine, Jihane
El hamdani, Taieb El baroudi, Abdellatif El farouki,
Fatima-zahra El hanafi, Ghita Laousy, Moustafa
Chhiba, Chakib Braim, Karima Nacim, Intissar
Aitouakrouch*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à
tous nos souvenirs. Je vous souhaite à toutes et à
tous longue vie pleine de bonheur et de
prospérité. Je vous dédie ce travail en
témoignage de ma reconnaissance et de mon
respect.*

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



A

*MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE Hocar Ouafa
Professeur en dermatologie.*

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme, 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, chère Maître, de trouver ici le
témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde
gratitude.*

A

*NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Amal Saïd*

Professeur en dermatologie

Chef de service de dermatologie

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de
présider ma thèse et de siéger parmi cet honorable jury.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et
professionnelles ainsi que votre modestie qui restent
exemplaires.*

*Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et
profond respect.*

A

*NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Bourrous Mounir
Professeur en pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger ce travail.
Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre
compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple
à suivre dans l'exercice de notre profession.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre
reconnaissance et notre grand estime.*

A

*NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR Draïss Ghizlane
Professeur en pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Merci d'avoir accepté de juger mon travail
Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines
exemplaires ont toujours suscité notre admiration.
Nous vous exprimons notre reconnaissance pour le meilleur
accueil que vous nous avez réservé.
Veuillez croire à l'expression de notre grande admiration et
notre profond respect.*

*A toute l'équipe du Service de dermatologie CHU
Mohammed VI*

*Je vous exprime mes plus sincères remerciements,
pour le grand travail que vous faites, et je suis très
reconnaissante pour votre aide tout au long de notre
étude.*

*A l'équipe du laboratoire d'épidémiologie
A Dr Sebbani*

*Je vous remercie pour votre disponibilité et la qualité
de l'encadrement dont j'ai bénéficié.
Veuillez trouver ici, le témoignage de notre grande
gratitude.*

*A tous les enseignants de la Faculté de médecine et de
pharmacie de Marrakech*

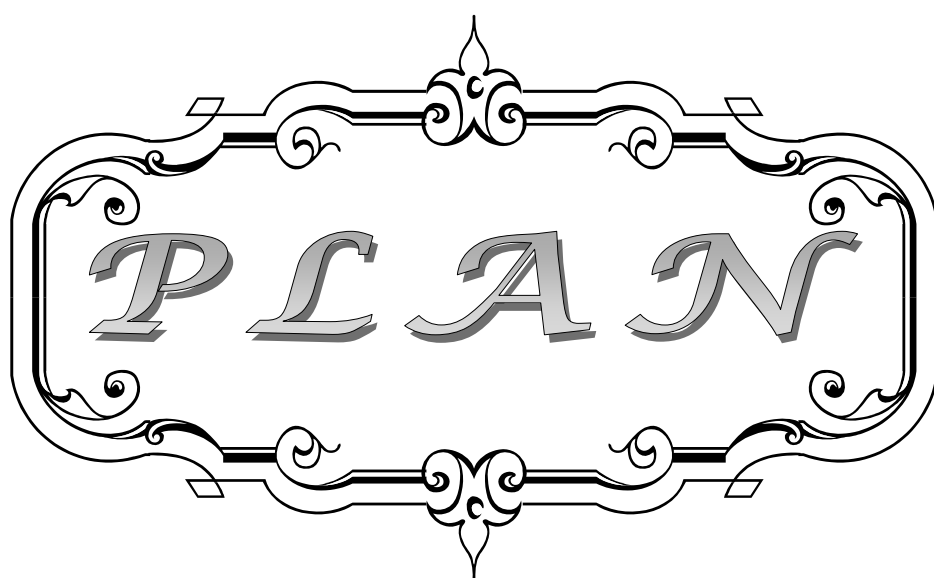
*Avec ma reconnaissance et ma haute considération
A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.*

ABBREVIATIONS

A decorative horizontal frame with ornate scrollwork and flourishes at the top and bottom. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a stylized, italicized, all-caps serif font.

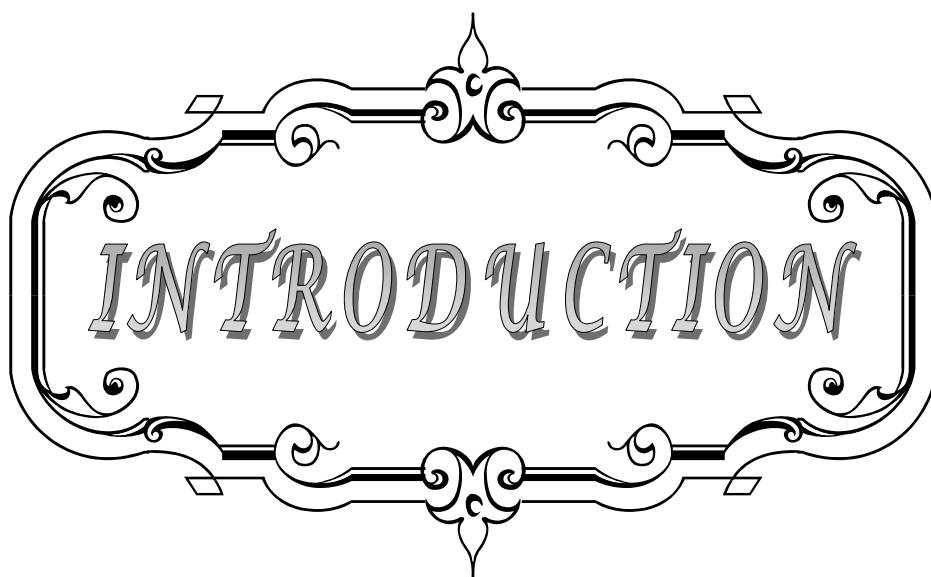
LISTE DES ABRÉVIATIONS

ISSVA	: international Society for the study of Vascular Anomalies
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
F	: féminin
M	: masculin
MAV	: Malformations artérioveineuses
ORL	: oto-rhino-laryngologie
HI	: Hémangiome infantile
FDR	: facteurs de risque
bFGF	: basic fibroblast growth factor
VEGF	: vascular endothelial growth factor
TGF b	: Transforming growth factor b
OGE	: Organes génitaux externes
TNF	: Tumor necrosis factor
TP	: Taux de prothrombine
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
INF	: Interferon
IL-6	: Interleukine-6
HIF	: Hypoxia induced factor
OGFR	: opioïde growth factor recepons
CO2	: dioxyde de carbone
S – NS	: significatif – non significatif



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
RÉSULTATS	7
I. L'étude épidémiologique :	8
1. L'âge au moment du diagnostic :	9
2. Le sexe :	9
3. Les antécédents pathologiques :	10
II. L'étude clinique :	11
1. Histoire de la maladie :	11
2. Examen clinique :	11
3. Formes graves et complications :	15
III. Bilan paraclinique :	16
1. Bilan diagnostic :	16
2. Bilan d'extension :	16
IV. Traitement :	17
1. Traitement antérieur :	17
2. Traitement par le Timolol topique 0,5% :	17
3. Effets communs du timolol sur les HI :	19
4. Effets du timolol sur les HI ulcérés :	20
5. Tolérance et effets secondaires liés au traitement :	20
6. Complications liées au traitement :	20
V. Évolution après arrêt du traitement :	20
VI. Analyse statistique :	30
DISCUSSION	31
I. Historique :	32
II. L' Étude épidémiologique :	33
1. L'âge :	33
2. Le sexe :	34
3. Antécédents et facteurs de risque :	35
III. L'étude clinique :	36
1. La localisation :	36
2. Le type :	39
3. La taille :	40
IV. Le cycle évolutif :	40
1. À la naissance :	40
2. Phase de croissance:	40
3. Phase de stabilisation :	41
4. Phase de régression:	41
V. Complications et risques possibles des HI :	42
1. Risque vital :	42
2. Risque fonctionnel :	43

3. Risque esthétique :	46
4. Complications générales :	46
5. Complications locales :	46
VI. Bilans complémentaires :	48
1. Bilan diagnostic :	48
2. Bilan d'extension :	49
VII. Prise en charge thérapeutique :	50
1. Traitement topique :	50
2. Traitement par voie générale :	61
3. Traitement chirurgical	64
4. Autres moyens thérapeutiques :	66
 CONCLUSION	 68
 ANNEXES	 70
 RÉSUMÉS	 74
 BIBLIOGRAPHIE	 78

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "INTRODUCTION" is written in a stylized, outlined, serif font in the center of the frame.

INTRODUCTION

Les Hémangiomes infantiles (HI) sont les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquentes du nourrisson, leur physiopathologie reste encore mal connue.

Depuis 1996, il existe une classification adoptée par l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), elle regroupe deux grandes catégories d'anomalies vasculaires : Les tumeurs vasculaires bénignes dont fait partie l'HI et les malformations vasculaires bénignes. (1)

La majorité des HI se développent au cours des premières semaines de vie, ils se constituent en 3 à 6 mois, leur croissance est rapide habituellement durant les 3 premiers mois, puis ils se stabilisent et régressent spontanément sur une durée de 3 à 7 ans.

L'hémangiome infantile peut être cutané, sous-cutané ou mixte. Il existe également des HI de formes nodulaires localisées et des formes dites segmentaires qui peuvent s'associer à des anomalies du développement (syndrome PHACES et syndrome PELVIS/SACRAL).

Du fait d'une involution spontanée, la plupart des HI ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique. En revanche, dans 10 à 15 % des cas, un traitement est nécessaire, vu le risque vital (détresse respiratoire, insuffisance cardiaque), les risques fonctionnels des formes péri-orificielles, les risques esthétiques des hémangiomes centro-faciaux, et les complications locales notamment les ulcérations douloureuses.

Un traitement efficace et uniforme à faible risque n'a pas été trouvé, et donc les recommandations thérapeutiques doivent être personnalisées, en fonction des risques fonctionnels et esthétiques de chaque enfant.

Bien qu'il n'existe aucun traitement approuvé des HI, les corticoïdes ont été les agents de première ligne pour un traitement systémique pendant plusieurs décennies. Par ailleurs, le Propranolol per os, bêtabloquant non cardio-sélectif, est apparu comme une alternative aux corticoïdes pour le traitement des hémangiomes à haut risque. Toutefois, ces deux traitements peuvent avoir des effets systémiques secondaires non négligeables.

En outre, un traitement topique avec moins de risque d'effets secondaires, serait idéal pour les HI superficiels. Certaines études de séries de cas ont rapporté l'efficacité d'un nombre d'agents topiques qui ont été adaptés pour ce but, y compris les dermocorticoïdes et l'imiquimod.

Récemment, le Timolol, bêtabloquant non cardio-sélectif topique, a été signalé comme étant un nouveau traitement potentiel pour les HI superficiels non compliqués. Ce dernier aurait permis une guérison en moins d'un an avec une disparition progressive de l'hémangiome infantile constatée dès les premières semaines après le début du traitement.

Le but de notre travail est d'évaluer l'effet du timolol sur les HI cutanés par rapport à un groupe témoin à travers une série de cas suivis en consultation de dermatologie pédiatrique au CHU Mohamed VI de Marrakech entre mars 2009 et juin 2014.

PATIENTS ET METHODES

C'était une étude longitudinale prospective concernant 58 patients ayant consulté pour un hémangiome infantile superficiel en consultation de dermatologie pédiatrique au CHU Mohamed VI de Marrakech entre mars 2009 et juin 2014.

Quarante patients ont reçu le Timolol topique 0,5% qui a été démarré après accord favorable des parents. Ceci avait intéressé les enfants porteurs d'HI superficiels non compliqués. Ont été inclus également, les patients ayant eu un traitement antérieur ainsi que les patients qui avaient une contre-indication aux bêtabloquants par voie orale, ou encore les patients chez qui un traitement per os ne pouvait être instauré à cause des difficultés de suivi. Aucune limite d'âge n'a été fixée. Par ailleurs, la durée du traitement n'était pas précisée au préalable, le traitement était maintenu tant qu'il était bien toléré et efficace sur l'HI et ceci jusqu'à disparition complète de la composante superficielle.

Le timolol topique a été administré à la dose de 10 gouttes deux à trois fois par jour en massage léger sans dispositif occlusif.

Dix-huit patients, dont les parents n'ont pas accepté la mise en route du traitement par le timolol, sont restés sous simple surveillance.

Les patients ont été suivis régulièrement en consultation une fois tous les 3 mois et ceci même après arrêt du traitement pour le groupe traité. A chaque consultation un examen clinique était réalisé, une photo de l'hémangiome était prise et classée par le même évaluateur, et les effets secondaires ont été recherchés. Le critère principal d'évaluation était le changement de la taille et de l'étendu de la coloration rouge de l'HI en comparant chaque photo avec la précédente.

Le critère principal de jugement de l'efficacité était la régression des lésions de 50% et plus par rapport à leurs tailles initiales. Le pourcentage de régression a été calculé par la

formule suivante :

$$\frac{\text{taille initiale} - \text{taille finale}}{\text{taille initiale}} \%$$

Pour rendre nos résultats plus pratiques, une seule lésion a été retenue pour chaque patient. Ainsi pour ceux qui présentaient des localisations multiples, nous avons retenu la lésion de plus grande taille.

L'analyse des données a été de type descriptif et bivarié.

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs fréquences et pourcentages, les variables quantitatives par les mesures de tendances centrales et les mesures de dispersion.

La comparaison de pourcentage a fait appel au test de chi carré, avec un seuil de signification statistique fixé à 5%.

A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "RESULTATS" is written in a stylized, bold, serif font with a slight 3D effect.

RESULTATS

I. L'étude épidémiologique :

Nous avons retenu 58 patients porteurs de 64 HI, quarante d'entre eux ont reçu du timolol topique 0,5% (Groupe 1) et dix-huit n'ont reçu aucun traitement (Groupe 2).

1. L'âge au moment du diagnostic :

L'âge des patients du groupe 1 était compris entre 20 jours et 4 ans avec une moyenne de 8 mois. Vingt-neuf patients (72,5%) avaient un âge ≤ 1 an. (Figure1)

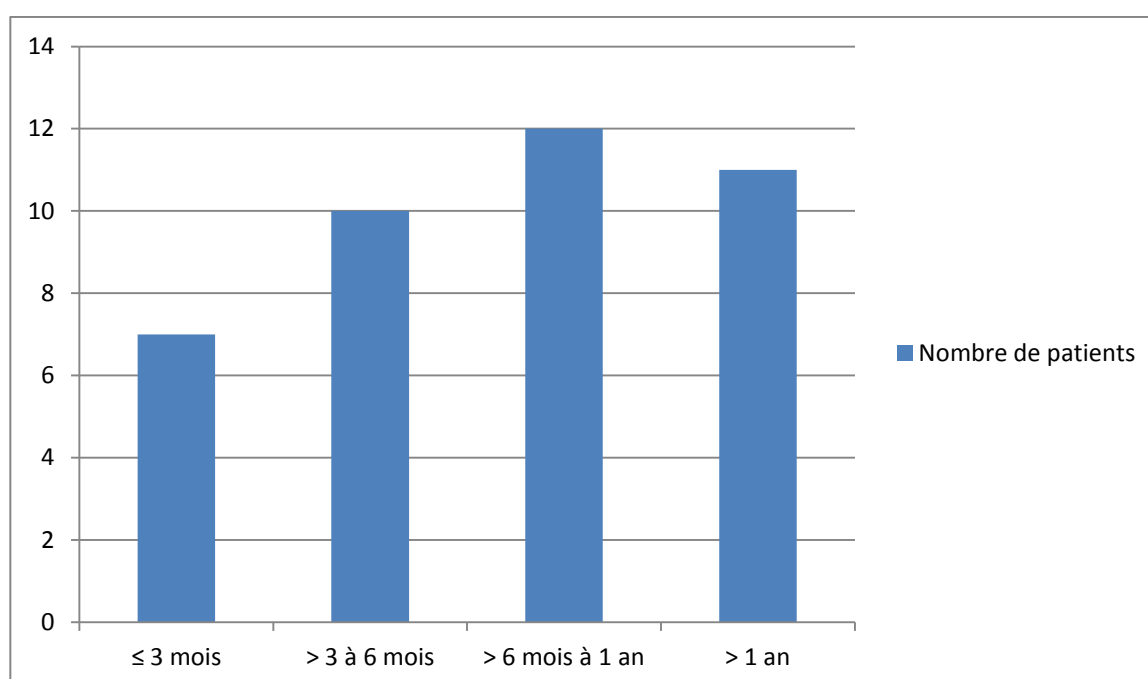


Figure 1: Répartition des patients du groupe 1 selon l'âge

Dans le groupe 2, l'âge des patients était compris entre 2 mois et 4 ans avec une moyenne de 11 mois. Neuf patients (50%) avaient un âge ≤ 1 an. (Figure 2)

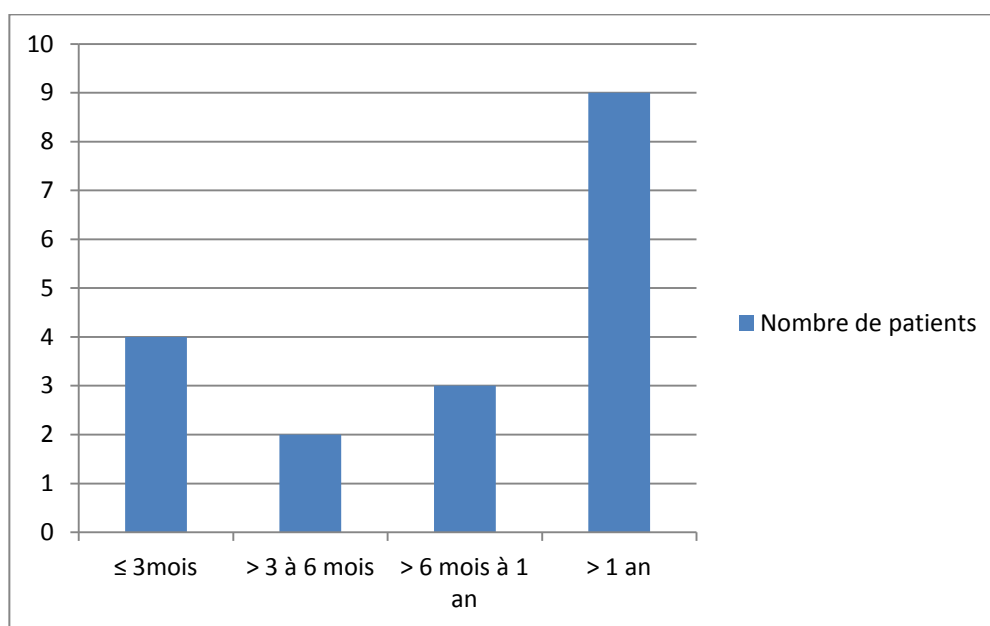


Figure 2: Répartition des patients du groupe 2 selon l'âge

2. Le sexe :

La répartition selon le sexe dans le premier groupe était comme suit : 28 filles (70%) et 12 garçons (30%), soit un sexe ratio F/M de 2,3. (Figure 3)

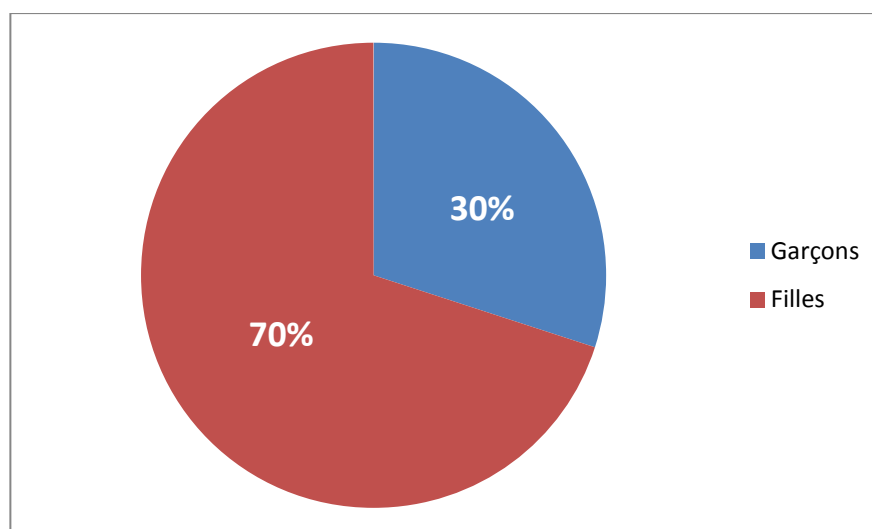


Figure 3: Répartition des patients du groupe 1 selon le sexe

Le groupe témoin se composait de 15 filles (83,3%) et 3 garçons (16,7%), soit un sexe ratio F/M de 5. (Figure 4)

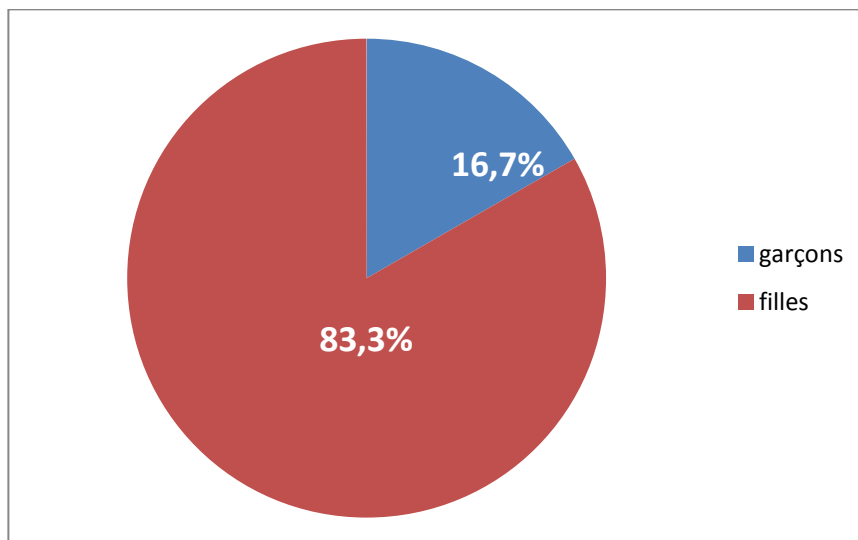


Figure 4: Répartition des patients du groupe 2 selon le sexe

3. Les antécédents pathologiques :

Concernant les antécédents pathologiques personnels du groupe 1 : cinq patients avaient une souffrance néonatale, trois patients avaient une prématurité avec un poids inférieur à 2 kg, un patient issu d'une grossesse gémellaire, deux patients asthmatiques, et deux patients avaient 3 épisodes chacun de bronchiolite virale. Aucune prise médicamenteuse n'a été signalée. Dans le groupe 2, un patient avait un antécédent de souffrance néonatale.

Pour les antécédents pathologiques familiaux des deux groupes : aucun cas de consanguinité n'a été rapporté. Aucun cas similaire dans la famille.

II. L'étude clinique :

1. Histoire de la maladie :

1.1. Age d'apparition :

Dans le groupe 1 : les HI avaient apparu à un âge ≤ 3 mois chez tous les patients sauf un.

(Tableau I)

Tableau I: Répartition du groupe 1 selon l'âge d'apparition de l'HI

Age	Nombre de cas	Pourcentage %
<1 mois	25	62,5
1 mois	6	15,0
>1 mois	9	22,5

Dans le groupe 2 : les HI sont apparus durant les 3 premiers mois de vie chez tous les patients.

1.2. Mode d'évolution avant le diagnostic :

L'évolution a été marquée par une augmentation progressive de la taille de l'hémangiome chez tous nos patients sauf deux (un de chaque groupe) chez qui la taille de l'hémangiome est restée stable.

2. Examen clinique :

2.1. La localisation :

Dans notre étude, le groupe traité était composé de 40 patients porteurs de 44 hémangiomes, vingt de ces HI se situaient au niveau de la face (45,5%), seize au niveau du tronc (36,4%) et huit au niveau des autres localisations à savoir quatre au niveau des membres (9,1%),

deux au niveau du cuir chevelu (4,5%) et deux au niveau des organes génitaux externes (OGE) (4,5%). (Figure 5)

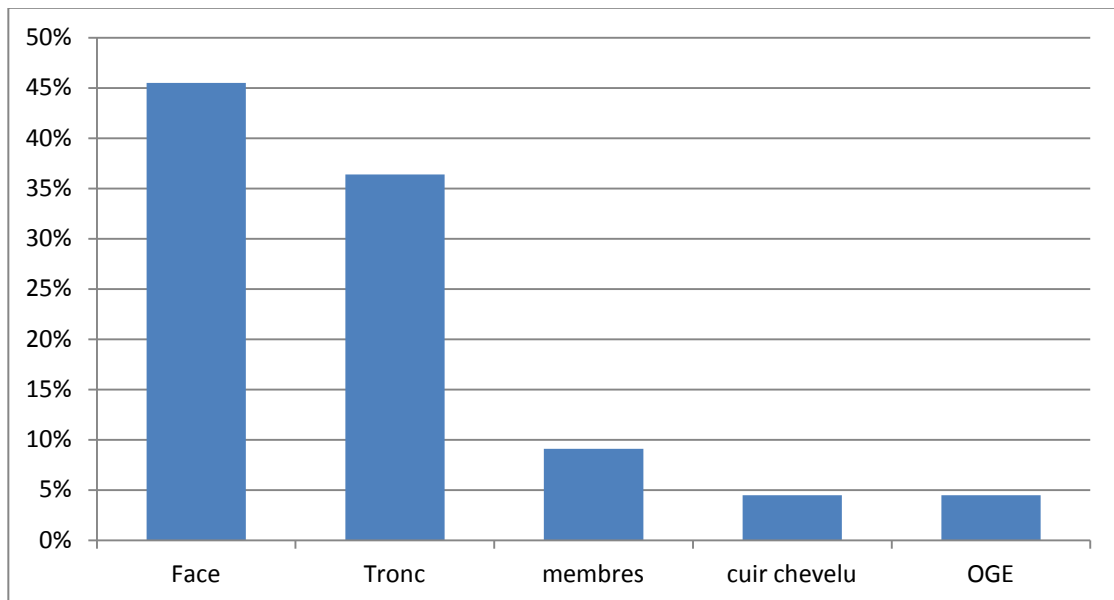


Figure 5: Répartition des HI du groupe 1 selon la localisation corporelle

Une localisation multiple de l'hémangiome a été notée chez 3 patients :

1^{er} cas : 3 hémangiomes (tronc + cuir chevelu + membre)

2^{ème} cas : 2 hémangiomes (face + membre)

3^{ème} cas : 2 hémangiomes (face + dos)

Par ailleurs, le groupe témoin était composé de 18 patients porteurs de 20 HI. Huit hémangiomes se situaient au niveau de la face (40%), quatre au niveau du tronc (20%), quatre au niveau du cuir chevelu (20%), trois au niveau des membres (15%) et un seul au niveau des OGE. (Figure 6)

Une localisation multiple a été notée chez 2 patients :

1^{ème} cas : 2 hémangiomes du dos

2^{ème} cas : 2 hémangiomes du cuir chevelu

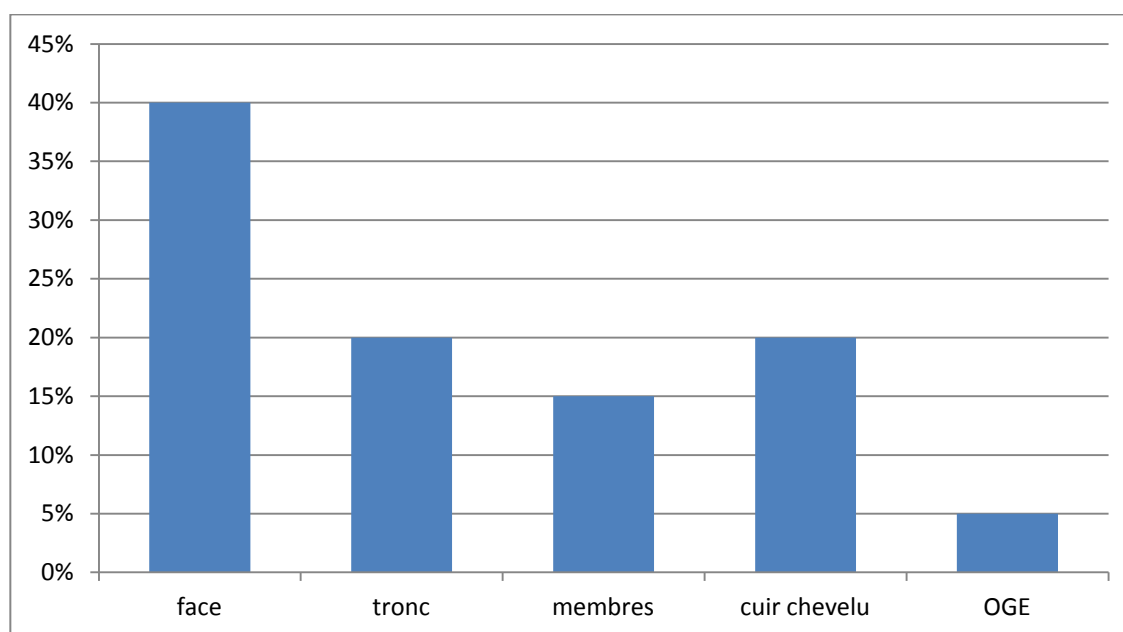


Figure 6: Répartition des HI du groupe 2 selon la localisation corporelle

2.2. La Taille :

La taille des HI du groupe 1 était comprise entre 0,5 cm et 6 cm. A noter que 36 HI (90%) avaient une taille ≤ 3 cm. (Tableau II)

Tableau II: Répartition des HI du groupe 1 selon la taille

Taille en cm	Nombre d'HI	Pourcentage %
De 0,5 à 1,5 cm	16	40
> 1,5 à 3 cm	20	50
> 3 à 6 cm	4	10

La taille des HI du groupe 2 était comprise entre 0,3 cm et 4,2 cm. (Tableau III)

Tableau III: Répartition des HI du groupe 2 selon la taille

Taille en cm	Nombre d'HI	Pourcentage %
De 0,3 à 1,5 cm	6	33,3
> 1,5 à 3 cm	7	38,9
> 3 à 4,2 cm	5	27,8

2.3. Le Type :

Dans le groupe 1, trente HI étaient de type mixte (75%) ; neuf de type tubéreux (22,5%); et un HI de type sous cutané (2,5%). (Figure 7)

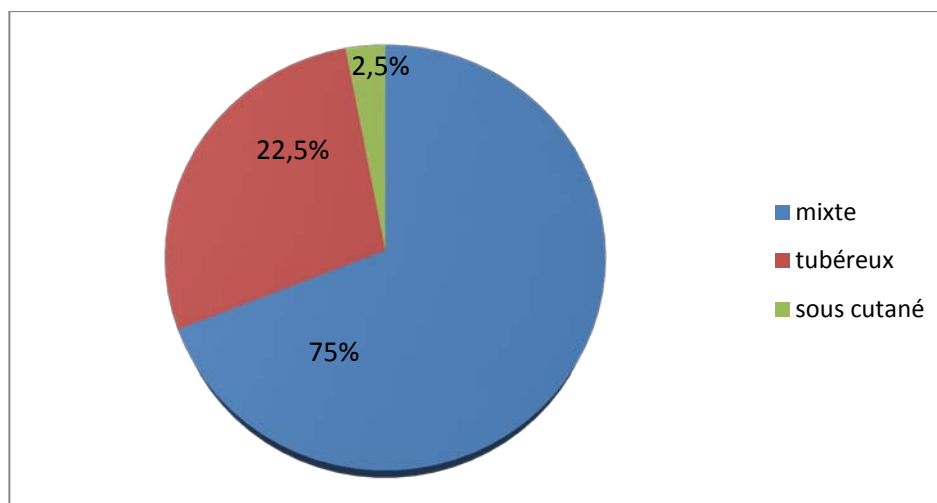


Figure 7: Répartition des HI du groupe 1 selon le type

Dans le groupe 2, onze HI étaient de type mixte (61,1%) et sept de type tubéreux (38,9%). (Figure 8)

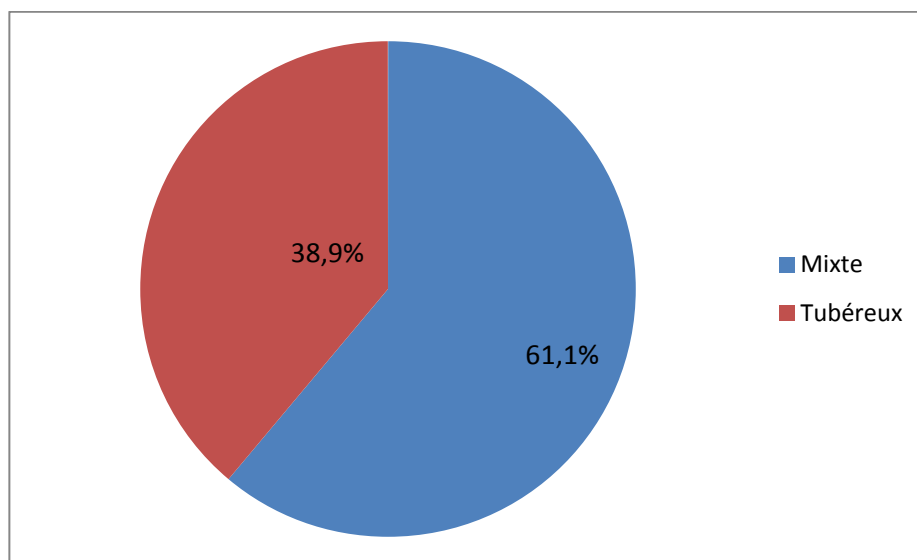


Figure 8: Répartition des HI du groupe 2 selon le type

3. Formes graves et complications :

3.1. Formes graves : Formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel et esthétique

Parmi les 40 patients traités, vingt-deux présentaient des localisations à risque fonctionnel et/ou esthétique, notamment : 5 cas d'hémangiomes labiaux, 4 cas d'hémangiomes péri-oculaires, 2 cas d'hémangiomes auriculaires, 2 cas d'hémangiomes des ailes du nez, 2 cas d'hémangiomes ano-génitaux, et 7 cas d'hémangiomes frontaux dont deux présentaient des formes télangiectasiques. (Tableau IV)

Cependant, aucun retentissement fonctionnel n'a été objectivé chez nos patients.

Ces patients n'ont pas eu de propranolol parce que quatre d'entre eux présentaient une contre-indication à la voie orale à savoir l'asthme et la bronchiolite. Et chez les autres patients, le timolol a été démarré parce que le suivi mensuel du propranolol était impossible (parents non avertis, habitat lointain).

Tableau IV: Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel et/ou esthétique

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage %
Frontale	7	17,5
Labiale	5	12,5
Palpébrale	4	10,0
Nasale	2	5,0
Auriculaire	2	5,0
Ano-génitale	2	5,0

3.2. Complications :

Dans le groupe 1, quatre HI (10%) ont été compliqués de petites érosions superficielles ; et un HI a été compliqué de saignement minime à cause de traumatismes à répétition (hémangiome de la pulpe du doigt).

III. Bilan paraclinique :

1. Bilan diagnostic :

Le diagnostic de l'hémangiome était clinique chez tous nos patients. Le recours à un bilan radiologique ou histologique n'a pas été nécessaire pour poser le diagnostic de l'HI.

2. Bilan d'extension :

Un bilan d'extension était nécessaire chez 15 des patients du groupe 1 : 3 patients ont eu une échographie abdominale afin d'éliminer une localisation hépatique de l'HI. Un examen ORL a été pratiqué chez 2 patients présentant des hémangiomes auriculaires et qui n'a retrouvé aucune extension intra-auriculaire. Une IRM médullaire a été réalisée chez un patient qui présentait un hémangiome ulcéré au niveau sacré médian, elle s'est révélée normale. (Tableau V)

Dans le groupe 2, trois patients ont eu une échographie hépatique qui était sans anomalie.

Tableau V: Les bilans d'extension réalisés

Bilan complémentaire	Nombre de patients
Examen cardio-vasculaire + écho cœur	4
ECG	2
Echo hépatique	6
Echo cervicale	1
IRM médullaire	1
Radio rachis + bassin	1
Examen pneumo	1
Examen ORL	2

Tous les bilans réalisés ont été sans particularité.

IV. Traitement :

Dans notre étude, quarante patients ont reçu du timolol topique 0,5%. En revanche, dix-huit patients n'ont reçu aucun traitement car ils présentaient des HI superficiels ne nécessitant aucune intervention thérapeutique et leurs parents n'avaient pas accepté le traitement. Et donc, ils ont été mis sous simple surveillance.

1. Traitement antérieur :

Quatre de nos 40 patients (10%) ont reçu un bêtabloquant per os (propranolol) à une dose de 2mg/kg/j pendant quelques mois avant de développer des effets secondaires nécessitant un arrêt du traitement (Tableau VI). Alors que 36 patients (90%) n'ont jamais reçu de traitement auparavant.

Tableau VI: Les causes d'arrêt du propranolol

Cause d'arrêt	Nombre de cas
Asthme	3
Bronchiolite nécessitant l'hospitalisation	1

2. Traitement par le Timolol topique 0,5% :

2.1. Indications :

Le timolol a été indiqué :

- En première intention : chez les nourrissons porteurs d'HI non compliqués et sans aucun retentissement fonctionnel.
- En deuxième intention : en cas de contre-indication au propranolol ou impossibilité de le mettre en route à cause des difficultés de suivi. (Tableau VII)

Le timolol a été administré au début chez les quatre cas compliqués d'érosions superficielles en attendant la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique afin de démarrer le propranolol. Mais, il a été maintenu car ces HI ont commencé à cicatriser, notamment l'hémangiome sacré médian retrouvé chez un nourrisson de 8 mois.

Tableau VII: Répartition selon les localisations particulières

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage %
Palpébrale	4	10,0
Nasale	2	5,0
Auriculaire	2	5
Labiale	5	12,5
Ano-génitale	2	5,0
Dorsale et thoracique	6	15
Membres	3	7,5
Cuir chevelu	2	5,0

2.2. Posologie :

Tous nos patients ont utilisé du Timolol topique 0,5%. La posologie était de 10 gouttes $\times$ 3 /jour chez 80% des cas, tandis que 20% des patients n'ont reçu que 10 gouttes $\times$ 2/ jour, à cause des contraintes financières.

2.3. Age du début du traitement :

L'âge du début était très variable allant de 20 jours à 4 ans avec une moyenne de 9 mois.
(Tableau VIII)

Tableau VIII: Répartition selon l'âge de début du traitement

Age du début	Nombre de cas	Pourcentage %
≤ 6 mois	18	45
> 6 mois	22	55

2.4. Durée du traitement :

La durée du traitement allait de 2 à 16 mois avec une moyenne de 6 mois.

3. Effets communs du timolol sur les HI :

3.1. La couleur :

Dans notre série, tous les patients ont présenté un éclaircissement de la coloration rouge de leur hémangiome en passant du rouge foncé à une teinte plus claire voir presque une même couleur de peau.

Cette variation colorimétrique a été observée dès les premières semaines après le début du traitement, en moyenne 4 à 12 semaines.

3.2. Le volume :

Les patients ont présenté une régression du volume de leurs hémangiomes de façon progressive dès les premiers mois, en moyenne 1 à 6 mois, jusqu'à affaissement et disparition totale de l'HI et ceci en moins de 16 mois.

Les tableaux suivants (IX et X) montrent les résultats des deux groupes après les 6 premiers mois de suivi.

Tableau IX : L'évolution des HI chez les deux groupes après 6 mois de suivi

Evolution de la taille des HI	Régression		Stabilisation		Augmentation	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
Groupe 1	34	85%	6	15%	0	0%
Groupe 2	2	11,1%	7	38,9%	9	50%

Tableau X : Le pourcentage d'amélioration chez les deux groupes après 6 mois de suivi

	Groupe 1		Groupe 2	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
Amélioration	24	60%	0	0%
Pas d'amélioration	16	40%	18	100%

4. Effets du timolol sur les HI ulcérés :

Toutes les érosions superficielles ont été rétablies sous timolol topique au cours des premiers mois, en moyenne (15 à 60 jours), en laissant en place une petite macule cicatricielle.

5. Tolérance et effets secondaires liés au traitement :

Le traitement par le timolol topique 0,5% a été bien toléré par nos patients. Aucun effet secondaire systémique n'a été objectivé lors du suivi ni rapporté par les parents, à savoir : bradycardie, hypotension, troubles de sommeil ou encore détresse cardio-respiratoire.

Aucun effet indésirable local n'a été observé chez nos patients, notamment pas de prurit, ni de brûlure locale, ni d'irritation.

6. Complications liées au traitement :

Dans notre série, aucune complication locale ni générale suite au traitement n'a été notée.

V. Évolution après arrêt du traitement :

L'évolution après l'arrêt du timolol a été marquée par une guérison stable à 100% de tous les HI guéris.

Aucun effet rebond précoce ni tardif n'a été observé chez nos patients avec un recul de suivi compris entre 6 mois et 2 ans.



Figure 9 : Hémangiome mixte du cuir chevelu

a : au début du traitement
b : à 6 mois du traitement
c : à 9 mois du traitement



Figure 10 : Hémangiome mixte de l'aile du nez

a : au début du traitement

b : à 6 mois du traitement

c : à 9 mois du traitement

d : à 12 mois du traitement

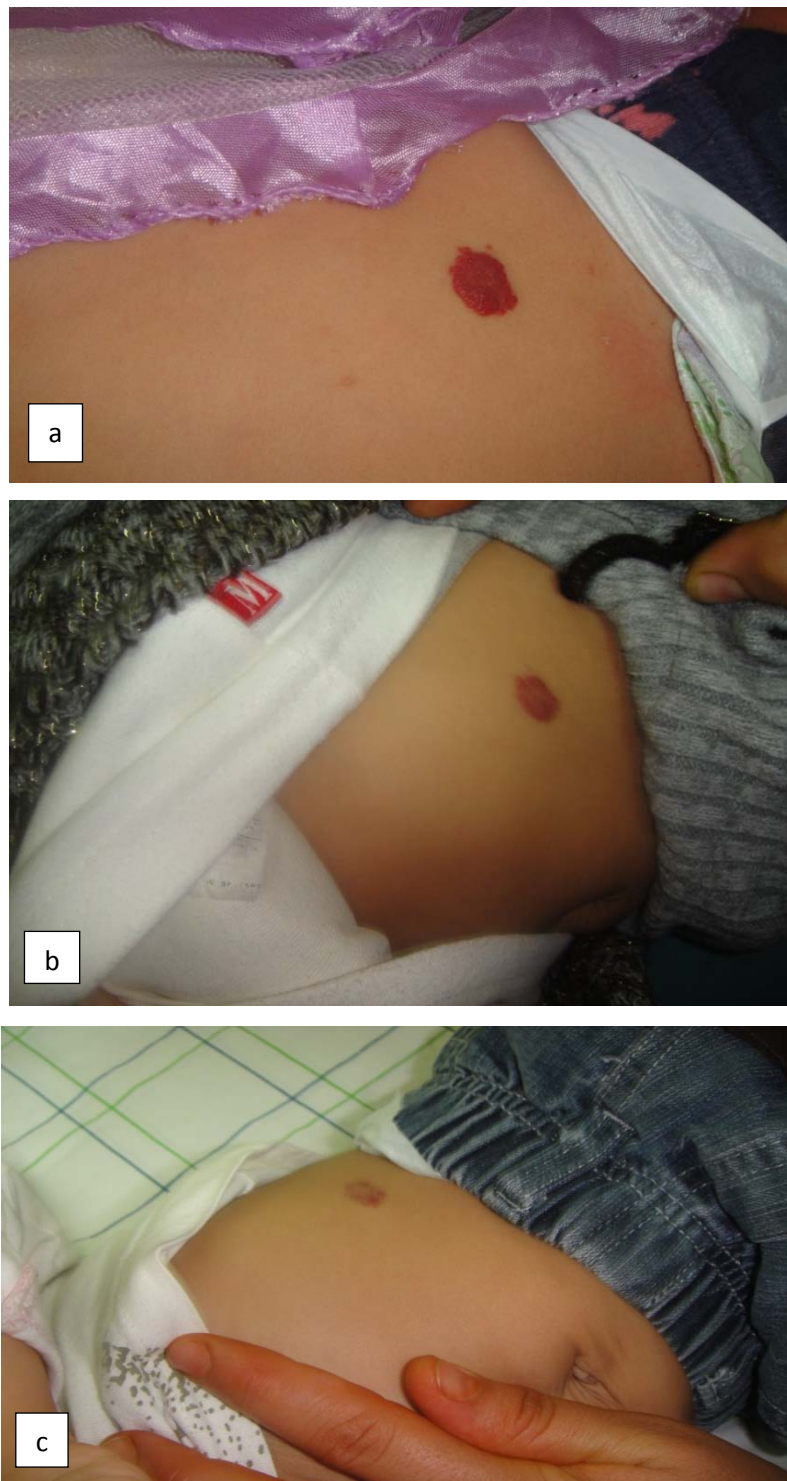


Figure 11 : Hémangiome tubéreux de l'abdomen

a : au début du traitement b : à 3 mois du traitement c : à 6 mois du traitement



Figure 12 : Hémangiome palpébral

a : au début du traitement
c : à 6 mois du traitement

b : à 3 mois du traitement
d : à la fin du traitement (12 mois)

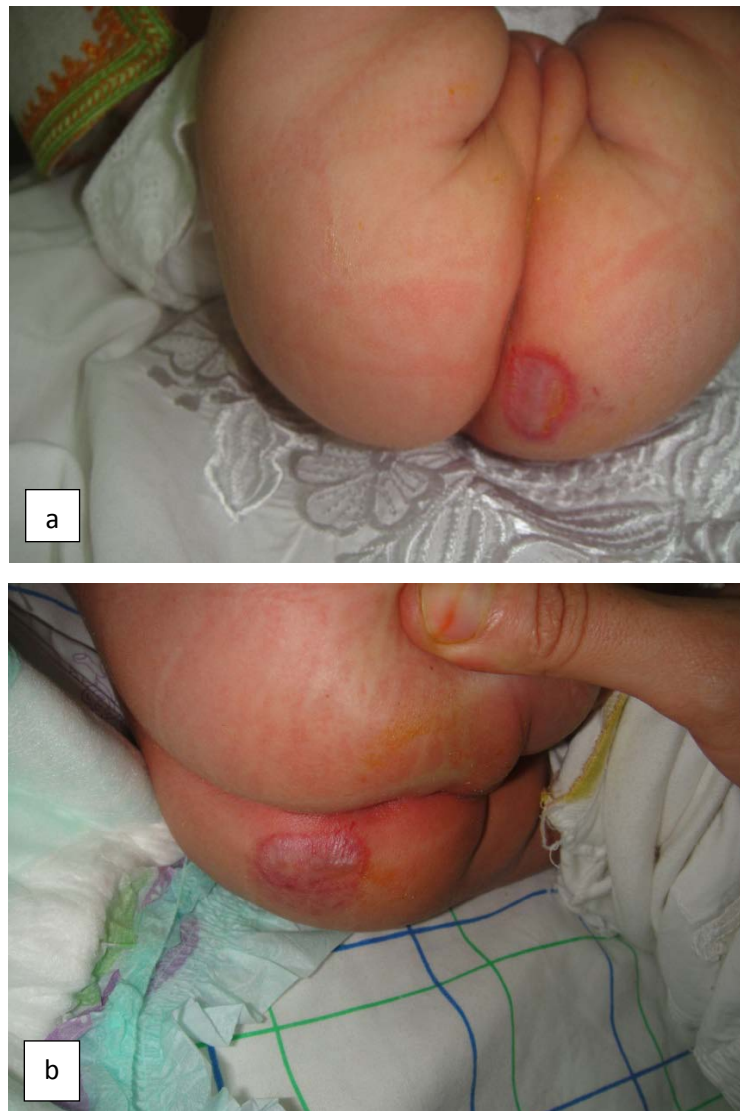


Figure 13 : Hémangiome ulcéré de la fesse

a : au début du traitement

b : à 3 mois du traitement (fermeture de l'ulcération)

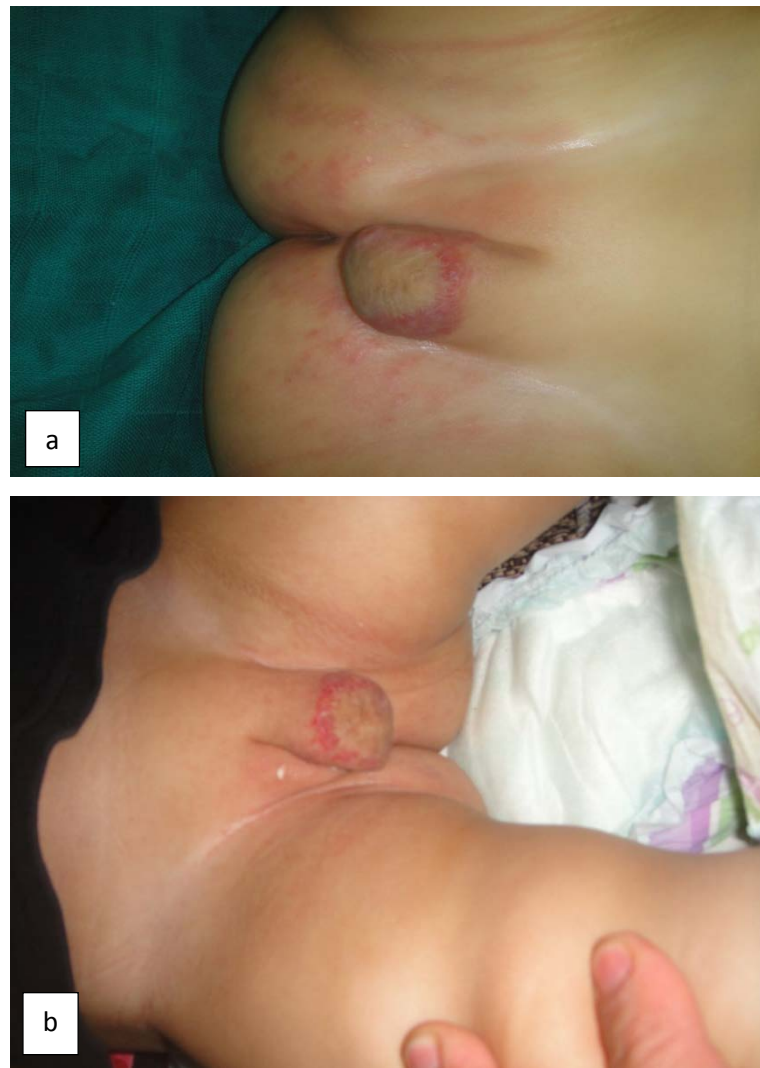


Figure 14 : Hémangiome génital avec érosions superficielles

a : au début du traitement b : à 3 mois du traitement



Figure 15 : Hémangiome frontal mixte

a : à 3 mois du traitement

b : à 6 mois du traitement

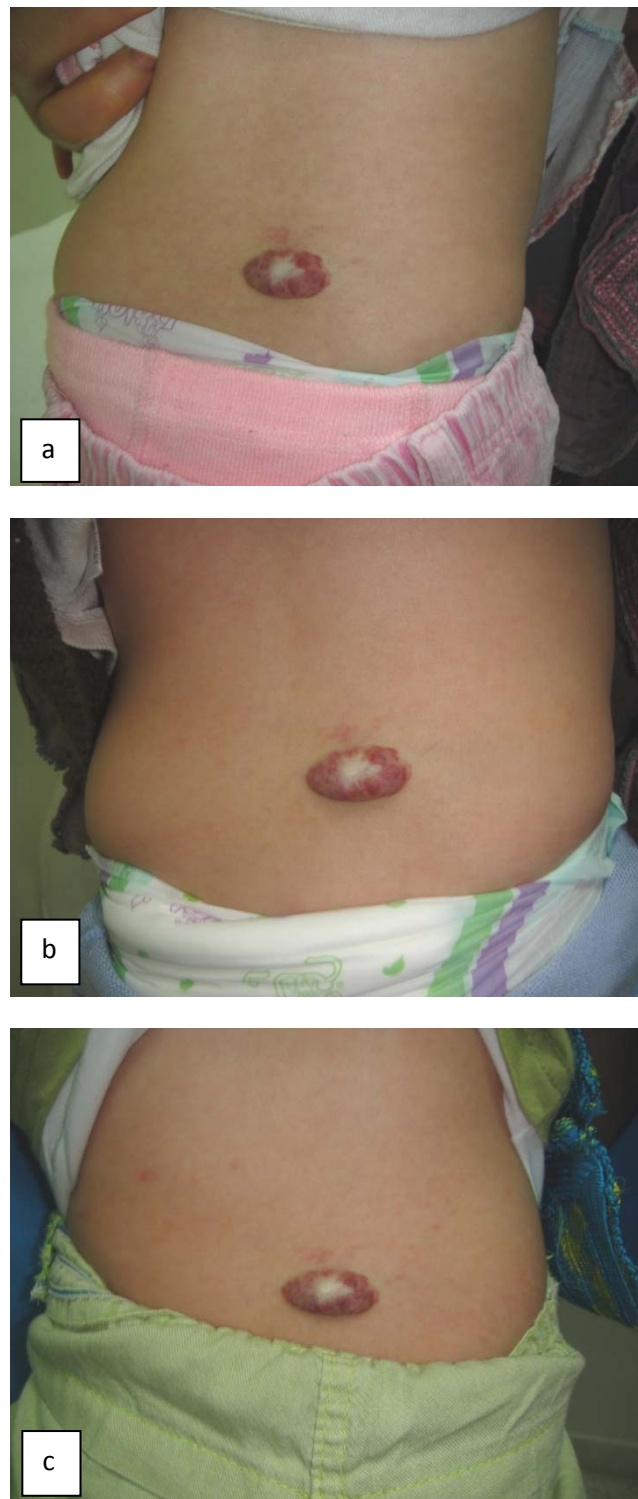


Figure 16 : Hémangiome sacré mixte

a : au début du traitement b : à 3 mois du traitement c : à 6 mois du traitement



Figure 17 : Hémangiome de la joue

a : au début du traitement

b : à 9 mois du traitement

c : à 12 mois du traitement

VI. Analyse statistique :

Nous avons comparé l'amélioration entre les deux groupes après 6 mois de suivi. Le critère principal de jugement était la régression des lésions de 50% et plus par rapport à leurs tailles initiales. Le pourcentage de régression a été calculé par la formule suivante

$$\frac{\text{taille initiale} - \text{taille finale}}{\text{taille initiale}} \%$$

Le tableau suivant (XI) montre les résultats des deux groupes après 6 mois :

Tableau XI: L'évolution des HI chez les deux groupes

Evolution de la taille des HI	Régression		Stabilisation		Augmentation	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
Groupe 1	34	85%	6	15%	0	0%
Groupe 2	2	11,1%	7	38,9%	9	50%

Au total, dans le groupe 1, une régression des HI a été notée chez 34 patients. Par contre, un état stationnaire a été noté chez 6 patients.

Par ailleurs, dans le groupe 2, la régression des lésions a été retrouvée chez seulement 2 patients et une stabilisation chez 7 patients, alors que dans la moitié des cas les HI ont continué d'augmenter de taille.

L'amélioration est représentée dans ce tableau suivant (tableau XII) :

Tableau XII: l'analyse de l'amélioration

	Groupe 1		Groupe 2		p
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%	0,0001
Amélioration	24	60%	0	0%	
Pas d'amélioration	16	40%	18	100%	

Chez le groupe traité la proportion d'amélioration était de 60% contre aucune amélioration chez les 18 patients témoins. Et la différence était statistiquement significative ($p < 0.0001$).

DISCUSSION

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes surrounds the word "DISCUSSION". The word is written in a stylized, italicized, serif font with a 3D effect, appearing to float within the frame.

I. Historique :

Les hémangiomes infantiles régressent avec ou sans séquelles, mais il n'existe aucun critère en période néonatale pour préjuger du résultat final (2). Il faut noter également qu'ils exposent au cours de leur cycle évolutif à des complications graves mettant en jeu le pronostic fonctionnel et/ou vital. (3)

***1938:** Lister a vu que l'abstention thérapeutique doit être l'attitude la plus logique à suivre. (4)

***1940:** La radiothérapie était prescrite pour le traitement des hémangiomes compliqués.

***1967:** La corticothérapie est utilisée pour corriger une thrombopénie associée à un volumineux hémangiome (2), la constatation de l'involution de cette tumeur a amené des équipes à la prescrire pour des tumeurs vasculaires même en l'absence de thrombopénie. (5,6)

***1989:** Orchart et al (7) rapportèrent deux cas d'hémangiomes associés à une coagulopathie et une thrombopénie qui furent traités avec succès par interféron alpha-2a.

***2000:** La corticothérapie doit être envisagée en première intention dans le traitement des hémangiomes compliqués. (8)

***2008:** Léauté-Labrèze et al publient en première dans le New England Journal of Medicine, leurs observations concernant le traitement des hémangiomes infantiles avec le propranolol. (9)

Plus récemment, l'application topique des bêtabloquants a été rapportée pour le traitement des HI superficiels. Comme le propranolol, le maleate du timolol est un bêtabloquant non cardio-sélectif, qui pourrait être efficace sur les HI cutanés en agissant par le même mécanisme d'action tout en ayant moins d'effets secondaires systémiques. Guo et Ni (10) étaient les premiers à rapporter une étude démontrant l'efficacité du timolol topique 0,5% appliqué deux fois par jour de façon quotidienne sur un HI péri oculaire.

Et depuis ce rapport, de nombreuses études ont été publiées démontrant cette réponse positive au traitement topique.

Dans ce chapitre, nous allons discuter nos résultats thérapeutiques et ceux des études réalisées concernant l'effet du timolol topique sur les HI superficiels, en commençant tout d'abord par le profil épidémiologique, clinique et évolutif de cette pathologie.

II. L' Étude épidémiologique :

1. L'âge :

L'HI est la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente de l'enfance touchant 5 à 10% des nourrissons (11) et 30% des prématurés de moins de 1500 g. (12)

Les résultats de notre étude, montrant un âge moyen de 8 mois pour le groupe 1 et de 11 mois pour le groupe 2, sont proches de ceux de la série chilienne (13) ayant rapporté un âge moyen de 9,7 mois et de l'étude d'El mouden (14), qui a été faite à Marrakech, et qui a montré un âge moyen de 9,4 mois sur une série de 46 patients.

Dans la plupart des séries, l'âge médian varie entre 3 et 6 mois notamment dans l'étude multicentrique de Chakkittakandiyil (11) qui a trouvé une moyenne d'âge de 3mois $\pm$ 3 semaines. En Inde, Sondhi et Patnaik (15) ont rapporté un âge médian de 5 mois, avec 64% des patients âgés de moins de 6 mois. Dans l'étude de Bagazgoitia et Torrelo (16), en Espagne, l'âge moyen était de 5,8 mois avec 70,4% des patients âgés de moins de 5,8 mois. En Egypte, Zaher rapporte un âge médian de 6 mois sur une série de 24 cas. (17)

D'autre part, dans la série Brésilienne intéressant 69 cas, l'âge moyen des patients était de 31 mois avec un intervalle allant d'un mois à 19 ans. (18) (Tableau XIII)

Tableau XIII: L'âge moyen selon les auteurs

Auteurs	Age moyen (en mois)
Chakkittakandiyil (USA, Canada, Australie) (11)	3
Xiaorong (Chine) (20)	3,56
Sondhi et Patnaik (Inde) (15)	5
Bagazgoitia et Torrelo (Espagne) (16)	5,8
Zaher (Egypt) (45)	6
Schupp (Allemagne) (19)	6,4
Zegpi-Trueba (Chilie) (13)	9,7
Albuquerque (Bresil) (18)	31
El mouden (Marrakech) (14)	9,4
Notre étude	
Groupe 1	8
Groupe 2	11

2. Le sexe :

Les HI sont plus fréquents chez les filles : 2,5 à 4 filles pour 1 garçon, la prédominance étant encore plus nette pour les formes graves comme le syndrome PHACES, qui associe malformations de la fosse postérieure, H. capillaires, anomalies des artères cérébrales, coarctation de l'aorte et autres malformations cardiaques et oculaires, anomalies sternales. Ce syndrome concerne 9 filles pour 1 garçon. (21,22)

Les données de notre étude, comme ceux de la littérature, ont également montré une prédominance féminine avec un sexe ratio de 2,3 pour le groupe 1 et de 5 pour le groupe 2.

Dans la série de Chakkittakandiyil (11), on retrouve une légère prédominance féminine avec 56,77% de filles sur un total de 73 patients. (Tableau XIV)

Tableau XIV: Le sexe ratio F/M selon les auteurs

Auteurs	Nombre de cas	Sexe Ratio F/M
Chakkittakandiyil (11)	73 cas	1,3
N. El Fekih (30)	30 cas	2
Salhi (29)	51 cas	4
Yu et Li (27)	124 cas	1,6
Chan ET Mckay (28)	19 cas	2,8
El mouden (14)	46 cas	2,8
Sondhi et Patnaik (15)	31 cas	2,4
Schupp (19)	55 cas	2,6
Bagazgoitia et Torrelo (16)	71 cas	3,7
Notre étude		
Groupe 1	40 cas	2,3
Groupe 2	18 cas	5

3. Antécédents et facteurs de risque :

Plusieurs facteurs prédisposant ont été mis en évidence :

- le sexe féminin : 2,5 à 4 filles / 1 garçon (ce sexe ratio a tendance à diminuer chez les prématurés). (21,22)
- la peau blanche (race caucasienne) (11, 23)
- un contexte d'hypoxie anté ou per-natale : prématurité (<37 semaines d'aménorrhée), petit poids de naissance (<2500g), grossesses multiples, anomalies placentaires (placenta prævia), pré-éclampsie maternelle. (23)
- l'âge maternel élevé (23)
- le prélèvement de villosité chorale (ceci était montré pour la procédure trans-cervicale mais pas pour la procédure trans-abdominale). (23)

Une étude chinoise a montré des facteurs de risque différents, notamment le faible niveau d'éducation des parents et le travail manuel chez la mère. (24)

Dans notre étude, nous avons retrouvé :

- 6 cas de souffrance néonatale
- 3 cas de prématurité avec un poids inférieur à 2000g
- 1 cas de grossesse gémellaire
- aucune notion de consanguinité ni d'antécédents familiaux d'HI ni de prise médicamenteuse.

Dans la littérature, la consommation d'alcool, de tabac chez les parents, les antécédents familiaux (hormis les lésions vasculaires) n'étaient pas identifiés comme facteurs de risque. (23)

III. L'étude clinique :

1. La localisation :

L'HI cutané n'a pas de localisation élective, il existe cependant une prédominance sur la tête (40%) et le cou (20%). (25,26)

Dans notre étude, la localisation cervico-céphalique était la plus fréquente dans les deux groupes, notamment dans le groupe 1 : 50% des HI se situaient au niveau de la région cervico-céphalique, 36,4% au niveau du tronc, et 13,6% au niveau des membres et OGE. Dans le groupe 2 : 60% des HI se situaient au niveau de la région cervico-céphalique.

Dans la série de Chakkittakandiyil (11), 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 (27), 52,4% des HI se localisaient au niveau de la face, 21,7% au niveau du tronc, et 25,8% sur les extrémités. (Tableau XV)

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

Auteurs	Fréquence de la localisation cervico-céphalique
Chakkittakandiyil (11)	85,0%
Chan et Mckay (28)	63,0%
Yu et Li (27)	52,4%
Salhi (29)	68,5%
N. El Fekih (30)	66,0%
El mouden (14)	63,4%
Notre étude	
Groupe 1	50,0%
Groupe 2	60,0%

Les HI cutanés peuvent également être différenciés selon leur type morphologique : (31)

- Les formes localisées : qui sont les plus nombreuses ; et qui seraient le résultat de phénomènes extrinsèques locaux et limités, ce qui expliquerait pourquoi ils sont presque toujours sur les proéminences (zones cutanées subissant des phénomènes de pression en anté et périnatal : front, nez, lèvres...). (22) Elles sont le plus souvent focales (parfois multifocales). La forme focale était la prédominante, notamment dans notre série et la série de Chakkittakandiyil (11), avec respectivement 91,4% des cas et 70% des cas.
- Les formes segmentaires : qui sont 11 fois plus souvent associées à des complications que les formes localisées (32): ulcération plus fréquente, association avec des anomalies structurales morphologiques extra-cutanées. En effet, ces anomalies structurales morphologiques extra-cutanées, notamment des anomalies de développement vasculaire, doivent être recherchées devant un HI cutané segmentaire de présentation caractéristique. (90)

Deux syndromes sont identifiés :

- syndrome PHACES : regroupant anomalies de la fosse postérieure, HI facial (étendu et segmentaire, couvrant traditionnellement l'aire fronto-palpébrale supérieure), anomalies artérielles intra- et extra-crâniennes, anomalies cardiaques congénitales et coarctation de l'aorte, atteinte oculaire et éventuellement anomalies sternales (33). Une IRM cérébrale, une échographie cardiaque et des gros vaisseaux, un examen ophtalmologique doivent être réalisés en conséquence chez tout nouveau-né porteur d'un HI étendu segmentaire du visage.
- syndrome Pelvis : regroupant HI segmentaire de localisation lombosacrée, dysraphie médullaire, anomalies ano-génitales externes et vésico-rénales. Une évaluation par IRM médullaire et abdominopelvienne est à pratiquer devant la présence d'un HI segmentaire lombosacré. (31)

Des localisations viscérales peuvent accompagner la présence d'HI cutanés. Ils sont suspectés devant certaines présentations cliniques caractéristiques et il n'est absolument pas justifié de les rechercher systématiquement par des investigations devant tout HI, car ces localisations viscérales sont rares. Habituellement, leur expression clinique est précoce, leur fréquence est plus importante au cours de l'hémangiomatose cutanée miliaire disséminée et des HI de la face de grande taille. L'atteinte des voies aériennes est la plus fréquente des localisations extra-cutanées, suivie de l'atteinte hépatique. (22)

Dans notre étude, nous avons recherché une localisation hépatique chez 6 patients ayant un HI de la face de grande taille ; et une localisation des voies aériennes chez 2 patients devant une raucité de la voix chez l'un et des épisodes de sifflements chez l'autre.

2. Le type :

L'HI cutané peut présenter trois aspects cliniques : (31)

- superficiel ou tubéreux (traditionnelle « fraise rouge » ou strawberry mark pour les anglophones) : tumeur rouge écarlate en phase de poussée, à bords nets, en relief, à surface mamelonnée irrégulière, saillante sur une peau saine avoisinante.
- profond ou sous-cutané : tuméfaction arrondie sous une peau normale ou bleutée.
- mixte : association d'une composante rouge superficielle et d'une composante profonde qui soulève la première et la déborde d'un halo bleuté. C'est l'aspect le plus fréquemment rencontré (3/4 des HI évoluent sur ce mode) (31) notamment dans notre étude : 75% des HI étaient de type mixte dans le groupe 1 et 61,1% dans le groupe 2.

Cependant, on retrouve une prédominance du type tubéreux dans quelques études, à savoir celle de Chakkittakandiyil (74,2%) et d'El mouden (67%). (11,14) (Tableau XVI)

Quel que soit le type de l'hémangiome, il est de consistance ferme ou élastique légèrement chaud à la palpation, mais non pulsatile et indolore.

Tableau XVI: Les pourcentages des différents types cliniques selon les auteurs

Auteurs	Type mixte	Type superficiel	Type sous-cutané
Li-qiang (34)	90,9%	7,3%	1,8%
Bagazgoitia et Torrelo (16)	42%	37%	21%
Chakkittakandiyil (11)	14,23%	74,2%	3%
El mouden (14)	24%	67%	9%
Notre étude			
Groupe 1	75%	22,5%	2,5%
Groupe 2	61,1%	38,9%	0%

3. La taille :

La taille des hémangiomes est très variable, allant de l'atteinte ponctiforme à l'atteinte d'un membre ou d'un héli-tronc.

Dans 80% des cas, elle est modérée, inférieure à 3 cm. (35)

Les formes géantes sont de deux types, soit s'éclatant en surface soit proliférant en surface et en volume.

Dans notre étude, 90% des cas du groupe 1 et 72,2% des cas du groupe 2 avaient une taille inférieure ou égale à 3 cm.

IV. Le cycle évolutif :

1. À la naissance :

La peau peut être parfaitement saine à la naissance. Cependant, il peut exister deux types de lésions prémonitoires:

- une tâche 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.

Ce précurseur néonatal prédit la taille et la forme de l'hémangiome. En revanche, il ne prédit en aucun cas du volume final.

2. Phase de croissance:

L'hémangiome infantile apparaît dans les jours ou les semaines qui suivent la naissance, cet intervalle libre étant un bon signe diagnostique. La croissance est rapide pendant les trois premiers mois et 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 sous-cutanée.

Dans de rares cas, cela peut aller jusqu'au 24^{ème} mois (36).

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

3. Phase de stabilisation :

À la fin de la phase d'extension, l'hémangiome se stabilise jusqu'à l'âge de 18 à 20 mois.

4. Phase de régression:

Une phase de régression spontanée survient alors sur plusieurs mois ou années. L'involution est lente et progressive et se traduit par l'apparition du blanchiment central des lésions superficielles et l'affaissement des composantes sous-cutanées.

La régression est complète dans 60 % des cas à l'âge de 4 ans et dans 76% des cas à l'âge de 7 ans. (37)

La courbe évolutive des lésions sous-cutanées est retardée par rapport à celle des lésions superficielles, la régression étant plus lente et plus incomplète, laissant un résidu fibro-adipeux et une aire de peau lâche et fine due à la destruction du tissu élastique. Les séquelles peuvent également être des télangiectasies. (Figure 18)

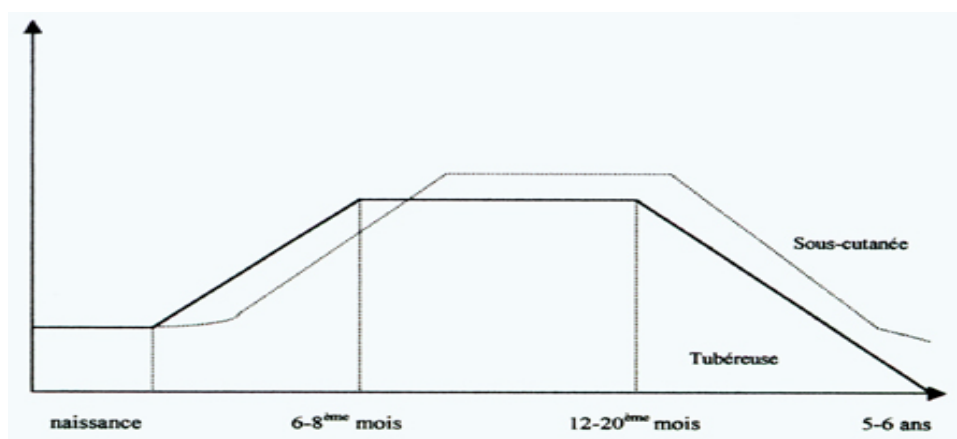


Figure 18 : Cycle évolutif d'un hémangiome infantile

V. Complications et risques possibles des HI :

Bien que de nature totalement bénigne, les HI peuvent, de par leur localisation ou leur taille, mettre en jeu les fonctions vitales, entraîner une gêne fonctionnelle ou se compliquer localement d'une ulcération douloureuse (Tableau XVII).

Lorsque l'HI n'entraîne aucune complication de ce type, il peut être à l'origine d'un préjudice esthétique important, de moqueries de la part de l'entourage, particulièrement lorsqu'il est situé sur des zones exposées au regard (38). Ces HI requièrent un traitement.

Tableau XVII : Les HI à haut risque (39)

Localisation	Type	Phase
Péri-orificielle a (les yeux, le nez, la bouche)	Segmental b	Phase de prolifération maximale (3 à 6 mois)
Centro-faciale	Multiple	
Lombo-sacrée b	A prolifération rapide b	
Génitale b, c		

a Risque fonctionnel.

b Risque d'ulcération.

c Risque d'association avec des anomalies structurales extra-cutanées.

1. Risque vital :

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont exceptionnelles et précoces.

Les manifestations sont de trois types:

- La détresse respiratoire qui peut compliquer les hémangiomes des voies aériennes supérieures et en particulier les hémangiomes sous-glottiques. (33)
- L'insuffisance cardiaque qui peut compliquer les hémangiomes particulièrement extensifs, les hémangiomes hépatiques et l'hémangiomatose miliaire disséminée (40,41).

Elle est recherchée par l'échographie cardiaque.

- Le syndrome de Kasabach–Meritt : Ce syndrome rare individualisé en 1940 constitue une urgence dermato–pédiatrique grevée autrefois d'une lourde mortalité (42,43). En l'absence de traitement, 70 % des cas évoluent vers la régression et la thrombose, mais 30 % conduisent au décès par complication régionale ou syndrome hémorragique par consommation.

Ce syndrome associe un hémangiome en phase de croissance brutale et des manifestations purpuriques diffuses avec une thrombopénie sévère souvent inférieure à 10 000 plaquettes/mm³. L'hémangiome est le plus souvent de grande taille, mais des lésions inférieures à 5 cm ont été décrites. Il évolue typiquement en trois stades :

- au début l'hémangiome est d'apparence et de croissance normale ;
- brusquement, il devient turgescent, inflammatoire et augmente rapidement de volume
- en quelques jours, les hémorragies réalisent une tuméfaction ecchymotique boursouflée. (44)

Aucun HI mettant en jeu le pronostic vital n'a été inclus dans notre étude.

2. Risque fonctionnel :

Les HI mettant en jeu le pronostic fonctionnel sont principalement représentés par les formes péri–orificielles.

2-1 Hémangiomes infantiles péri-oculaires :

Les HI palpébraux peuvent être responsables de compression sur le globe oculaire et/ou d'occlusion palpébrale. La fonction visuelle peut alors être définitivement altérée, avec persistance de séquelles : astigmatisme, amblyopie, strabisme. . . (45)

Toute déformation de la paupière (même de petit volume) appuyant sur le globe oculaire peut être responsable d'un astigmatisme, et donc d'un risque d'amblyopie (qui se définit comme un trouble des acquisitions sensorielles précoces pendant la période de plasticité cérébrale). Une amblyopie de privation peut s'observer en cas d'occlusion palpébrale.

Le strabisme peut survenir en cas d'amblyopie (par ptosis et/ou astigmatisme), également en cas d'atteinte directe des muscles extra-orbitaires par un HI palpébral étendu à l'orbite. Plus rarement, une atrophie optique peut survenir par compression du nerf optique.

Ainsi, Millischer-Bellaiche et al (46) ont rapporté sur une série de 21 cas porteurs d'hémangiomes palpébraux, les anomalies suivantes : une déviation du globe oculaire chez 6 patients, une occlusion palpébrale chez 15 patients associé à une déviation oculaire retrouvée en IRM dans un second temps chez 5 patients. L'extension était extra-orbitaire dans 8 cas, intra-orbitaire dans 13 cas, extra-conique dans 9 cas et intra-conique dans 4 cas.

Picard et Coll (47), ont décrit la présence d'un strabisme divergent et d'un trouble de la réfraction avec un astigmatisme oblique d'au moins 4 dioptries, chez un nourrisson de 5 mois porteur d'un volumineux hémangiome intra-orbitaire.

Seulement 12,5% des cas avaient un examen ophtalmologique normal, dans la série de Momtchilova et Coll (48), intéressant 55 enfants présentant un hémangiome orbito-palpébral.

Dans l'étude canadienne de Piram (49), concernant 12 HI péri-oculaires en phase proliférative, un léger aniso-astigmatisme non amblyogène était noté initialement chez 3 patients (0,5 à 0,75 dioptrie de différence).

Dans notre étude, 4 patients avaient des HI péri-oculaires, mais aucun impact fonctionnel visuel n'a été objectivé.

2-2 Hémangiomes labiaux :

Ils peuvent gêner la succion et retentir sur le développement des structures maxillo-dentaires.

Les 5 cas d'HI labiaux présents dans notre série n'avaient pas de retentissement fonctionnel. Cependant, un patient d'entre eux avait un HI des deux lèvres qui s'est compliqué d'érosion superficielle.

2-3 Hémangiomes narinaires :

Ils peuvent menacer les structures narinaires sous-jacentes lors d'un épisode de nécrose. Aucune menace fonctionnelle n'a été notée chez nos 2 patients porteurs d'HI des ailes du nez.

2-4 Hémangiomes de l'oreille :

Ils peuvent entraîner une fermeture, une infection du conduit auditif et une surdité séquellaire.

Dans notre étude, aucun impact fonctionnel n'a été objectivé après un examen ORL chez les 2 cas porteurs d'un HI auriculaire.

2-5 Hémangiomes ano-génitaux :

Dans cette localisation, l'ulcération et la surinfection sont très fréquentes.

Les formes péri-méatiques et péri anales peuvent gêner la miction et la défécation, et sont souvent associées à des phénomènes hémorragiques locaux. (50)

Dans notre série, deux cas d'HI ano-génitaux se sont compliqués de petites ulcérations, mais aucun d'eux n'a présenté de gêne fonctionnelle.

2-6 Hémangiomes infantiles mammaires :

Les HI mammaires peuvent altérer le bourgeon mammaire.

Situés sur une zone symbolique, ils peuvent également être à l'origine d'un préjudice esthétique important. (31)

3. 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, où 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. (38)

Dans notre série, 45% de nos patients présentaient des formes pouvant mettre en jeu le pronostic esthétique, il s'agissait principalement d'HI de la face.

4. Complications générales :

Les deux principales complications sont :

- l'insuffisance cardiaque : qui complique le plus souvent un hémangiome hépatique (51), mais peut survenir en présence d'hémangiomes cutanés volumineux ou d'hémangiomes multiples.
- la thrombopénie : qui se voit au cours du syndrome de kasabach-Merritt.

5. Complications locales :

5.1. L'ulcération :

L'ulcération, complication la plus fréquente des HI (52, 95), survient principalement lors de la phase proliférative (53). Les signes annonciateurs d'ulcération peuvent être des macules noirâtres et croûteuses qui apparaissent progressivement en surface et une douleur. En principe, l'ulcération ne concerne que les HI superficiels ; les HI profonds ne s'ulcèrent pas.

Certaines localisations sont plus à risque d'ulcération : HI du siège, HI de la lèvre supérieure et HI du cou (53). L'ulcération est très douloureuse, à l'air libre comme au contact. De plus, il est nécessaire de rester vigilant aux éventuelles surinfections.

L'ulcération a compliqué 16% des 1058 patients (porteurs de 1915 HI) enrôlés dans une étude prospective aux Etats-Unis. (26)

Dans la série de Salhi (29), 25,7% des HI étaient ulcérés.

Dans notre étude, 4 cas ont été compliqués de petites ulcérations superficielles. (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : Fréquence des ulcérations selon les auteurs

Auteurs	Nombre de cas	Nombre d'HI ulcérés	Pourcentage %
Salhi (29)	51	18	25,7
Chakkittakandiyil (11)	73	0	0,0
El mouden (14)	46	8	17,0
Haggstrom (26)	1058	168	16,0
Notre série Groupe 1	40	4	10,0

5.2. La nécrose :

La nécrose se manifeste par une croûte noirâtre centrée sur la lésion. Elle peut survenir sur un HI superficiel, cutané ou mixte, mais jamais sur un HI sous-cutané. Elle accélère le processus de régression de l'HI au prix d'une cicatrice indélébile. La cause de la nécrose spontanée n'est pas connue, mais certains auteurs estiment que dans ces cas l'apport sanguin ne suffit pas à la demande de cette tumeur en croissance. Certaines cytokines, dont le tumor necrosis factor (TNF), paraissent également jouer un rôle. (54,42)

La nécrose focale a été observée à un taux faible dans la série de Lee et al (55) portant sur 30 cas de NICH. Dans sa série de 55 cas, Wang Y (56) rapporte seulement 2 cas de nécrose. Dans notre série, aucun cas de nécrose n'a été retrouvé.

5.3.Le saignement :

C'est une complication peu fréquente qui se manifeste habituellement sous la forme d'un saignement en nappe d'un hémangiome ulcéré, rarement à la suite du traumatisme d'un hémangiome intact (54). Généralement, il n'y a pas de risque hémorragique majeur car la composante hémodynamique de l'HI est de type capillaire. (57)

Un seul cas de saignements itératifs a été signalé dans notre étude suite à des traumatismes minimes à répétition chez un nourrisson de 6mois porteur d'un HI de la pulpe du doigt.

VI. Bilans complémentaires :

1. Bilan diagnostic :

Le diagnostic des HI est essentiellement clinique. Dans l'immense majorité des cas, il n'est pas besoin d'examens complémentaires pour confirmer le diagnostic. Il existe cependant certaines situations où il est utile de réaliser des examens complémentaires. C'est le cas des lésions difficiles à diagnostiquer après un examen clinique et un interrogatoire bien conduits. Dans ces cas, il faut privilégier les explorations non invasives telles que l'échographie couplée au Doppler, ainsi que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

- l'échographie couplée au doppler couleur montre une masse à flux rapide avec hyper vascularisation de type veineux et artériel, et des résistances basses, sans véritable fistule artério-veineuse.
- l'IRM objective (en séquence écho de spin pondérée en T1) l'hémangiome comme une masse tumorale de signal intermédiaire ou des absences de signaux témoignent de vaisseaux circulant rapidement, en séquence écho de spin pondérée en T2, le signal de la masse est renforcé. (58) Parfois une biopsie peut être réalisée surtout en cas de doute avec une tumeur, notamment un sarcome.

Aucun bilan à visée diagnostique n'a été pratiqué dans notre étude.

2. Bilan d'extension :

Il est nécessaire lorsqu'un traitement (chirurgical ou à type d'embolisation) est envisagé. Dans certaines formes d'HI dont l'extension doit être précisée (orbitaire, laryngée ...). Egalement dans certaines formes d'HI pouvant comportées des anomalies ou des complications associées qui doivent être recherchées car elles nécessiteront un traitement et/ou une surveillance. (Tableau XIX).

Tableau XIX: Les bilans à demander devant les différentes situations (59)

Situations	Anomalies à rechercher	Examens à réaliser
Hémangiomatose miliaire(> 5 hémangiomes)	Angiomes hépatiques Autres atteintes si signes cliniques	Échographie hépatique Selon anomalies cliniques
Hémangiome volumineux	Décompensation hépatique Décompensation cardiaque	Échographie hépatique Échographie cardiaque
Hémangiome en barbe	Atteinte laryngée	Fibroscopie laryngée
Hémangiome des paupières	Atteinte oculaire Perturbation de l'axe visuel	Examen ophtalmologique
Hémangiome volumineux et systématisé du visage	Syndrome PHACE(S)	Examen ophtalmologique Échographie cardiaque IRM cérébrale Angio-scanner thoracique
Hémangiome du périnée	Syndrome PELVIS	Échographie abdominale et périnéale IRM abdominale et périnéale
Suspicion de syndrome de Kasabach-Meritt	Coagulopathie avec thrombopénie	Dosage des plaquettes, TP, fibrinogène, D-Dimères

Dans notre étude, des examens complémentaires à la recherche d'une extension profonde ou des complications associées, ont été réalisés chez 18 de nos patients à savoir une échographie hépatique, une échographie cardiaque, une IRM médullaire, une échographie cervicale. Tous ces bilans se sont avérés normaux.

VII. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement topique :

1-1 Le Timolol topique :

Les bêtabloquants ont révolutionné le devenir des HI, depuis la découverte fortuite de leur efficacité remarquable par Léauté-Labrèze et al (60) 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 cardio-respiratoires 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%). Au Maroc seule la forme collyre est commercialisée. (Voir photos : Figure 19)

En vue de ces nouvelles données, nous avons mené notre étude afin de vérifier ces résultats positifs du timolol topique. Pour cela, nous avons utilisé du timolol collyre 0,5% chez tous nos patients en application locale sur les hémangiomes.



Figure 19 : Timolol collyre 0,5%

a. 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. (61)

b. L'indication du timolol :

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

Cependant, dans notre série, 4 patients avaient des HI compliqués de petites ulcérations superficielles. Dans la série de Salhi (29), on retrouve 51 patients porteurs de 70 HI dont 18 hémangiomes ulcérés, et un cas de syndrome PHACE avec HI segmentaire facial exulcéré.

c. 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.

d. Posologie :

Dans notre série, tous nos patients ont été mis sous timolol collyre 0,5%. 80% des patients recevaient 10 gouttes $\times 3$ /jour (1,5ml) alors que 20% recevaient 10 gouttes $\times 2$ /jour (1ml).

Dans la série de Chakkittakandiyil (11), 85% des patients ont été traité par du timolol gel 0,5%, et le reste par du timolol gel 0,1%. Les deux formes ont été appliquées deux fois par jour sans interruption. (Tableau XX)

A noter qu'une dose de timolol collyre 0,5% = 0,5ml et une dose de timolol gel 0,5% = 0,25mg de timolol.

Tableau XX: Les différentes posologies selon les auteurs

Auteurs	Formulation	Dose	Patients
Chakkittakandiyil (11)	Timolol gel 0,5%	$\times 2$ /jour	85%
	Timolol gel 0,1%	$\times 2$ /jour	15%
Chambers (62)	Timolol gel 0,25%	$\times 2$ /jour	100%
Yu et Li (27)	Timolol collyre 0,5%	$\times 3$ /jour	100%
Salhi (29)	Timolol collyre 0,5%	$\times 2$ /jour	100%
Chan et Mckay (28)	Timolol gel 0,5%	$\times 2$ /jour	100%
Notre série	Timolol collyre 0,5%	$\times 3$ /jour	80%
		$\times 2$ /jour	20%

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 (29), ou encore l'application de l'érythromycine pommade autour des lésions pour empêcher le déversement du timolol (27).

e. 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.

L'âge moyen du début de traitement dans notre étude était de 9 mois ; dans celle de Chakkittakandiyil (11), l'âge d'initiation était de $8 \pm 10,9$ mois avec une moyenne de 4,3 mois. Dans la série de Yu et Li (27) de 124 patients, 88 étaient âgés de 1 à 6 mois et 36 étaient âgés de 7 à 12 mois au moment du début de traitement.

Chan et Mckay (28) ont commencé l'administration du timolol 0,5% chez des patients âgés de 5 à 24 semaines.

Dans l'étude de Piram (49), l'âge moyen allait de 10 jours à 9,9 mois, avec une moyenne de 4,8 mois pareille à celle de Chambers (62). (Tableau XXI)

Tableau XXI: L'âge moyen du début de traitement selon les auteurs

Auteurs	Age moyen du début de traitement (en mois)
Chakkittakandiyil (11)	4,3
Chambers (62)	4,8
Piram (49)	4,8
Chan et Mckay (28)	2,1
Salhi (29)	6,14
Pope et Ajith (63)	11,7
Notre série	9

f. La durée de traitement :

La durée du traitement est très variable selon les auteurs. Dans notre étude, la durée de traitement allait de 2 à 16 mois avec une moyenne de 6 mois. (Tableau XXII)

Tableau XXII: La durée moyenne du traitement selon les auteurs

Auteurs	Durée moyenne de traitement
Chakkittakandiyil(11)	3,4 mois
Salhi (29)	12,5 semaines
Pope et Ajith (63)	3,33 mois
Semkova et kazandjieva (65)	6 mois
Notre série	6 mois

g. Les résultats thérapeutiques :

g-1 L'effet commun du timolol sur les HI :

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 les premières semaines de début de traitement. Ceci concorde avec les données de la littérature qui montrent un changement de la coloration rouge à partir de la 2^{ème} – 4^{ème} semaine de traitement. (64, 65, 66)

Volume :

Dans notre série, les patients ont présenté une régression du volume de leur hémangiome de façon progressive.

Dans l'étude multicentrique de Chakkittakandiyil (11), tous les patients ont présentés une régression du volume de leur hémangiome à l'exception d'un seul patient âgé de 4 mois de sexe masculin ayant un HI de type mixte qui a augmenté de taille après deux semaines de traitement par du maleate de timolol 0,5%.

Dans la série de Yu et Li (27), 56,4% des patients ont présenté une régression du volume, un état stationnaire de l'HI dans 35,6% des cas, et une résistance au traitement dans 7,9% des cas. (Tableaux XXIII et XXIV)

Tableau XXIII: La réponse thérapeutique favorable selon les auteurs

Auteurs	Réponse favorable au timolol
Chakkittakandiyil (11)	98,6%
Yu et Li (27)	56,4%
Semkova et kazandjieva (65)	85%
Moehrle (64)	100%
Chambers (62)	92,3%
Notre série	100%

Tableau XXIV: La fréquence des résistances selon les auteurs

Auteurs	Etat stationnaire	Résistance*
Chambers (62)	0%	7,7%
Chakkittakandiyil (11)	0%	1,36%
Moehrle (64)	0%	0%
Yu et Li (27)	35,6%	7,9%
Notre série	0%	0%

*Résistance : les lésions continuent d'augmenter de taille malgré le traitement.

g-2 L'effet du timolol sur les HI ulcérés :

Dans notre étude, tous les HI ulcérés ont guéris à 100% laissant en place une petite macule cicatricielle. On retrouve le même résultat dans la série algérienne de Salhi (29) avec fermeture de toutes les ulcérations 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. (29)

Dans une étude publiée en 2014 concernant 5 cas d'HI ulcérés traités par du timolol collyre 0,5% en association avec le laser colorant pulsé à visée antalgique, la cicatrisation complète était obtenue en 14,5 jours (7 à 21 jours). Le timolol était poursuivi jusqu'à régression de l'hémangiome avec une durée moyenne de 4,5 mois (3 à 6 mois). Aucun cas de récurrence d'ulcère n'était noté avec un recul d'un an. (92)

g-3 .Complications et effets indésirables liés au timolol :

Le timolol a été utilisé en ophtalmologie pendant plus de 30 ans. Les effets indésirables les plus prédominants qui ont été rapportés sont l'hypotension, l'hypoglycémie, le bronchospasme, la bradycardie et le prurit.

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

Effectivement, aucun effet indésirable systémique n'a été observé chez nos patients durant le traitement. En outre, aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté dans les études précédentes (28,27,29,62,64,49). Toutefois, dans la série de Chakkittakandiyil (11), des troubles de sommeil significatifs nécessitant un arrêt de traitement ont été signalés chez un seul patient.

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 minime par rapport à la solution ophtalmique (67).

Une étude finlandaise faite en 2002 (68) 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.

Et donc, le timolol collyre doit être utilisé avec précaution dans les HI péri-oculaires car l'absorption systémique est plus importante. (11)

Dans notre étude, aucun effet indésirable local à type d'irritations, de brûlures, d'urticaires, ou de picotements n'a été noté chez nos patients. Jusqu'à présent, aucun effet secondaire local lié au timolol topique n'a été rapporté dans la littérature.

h. 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. Dans l'étude multicentrique de Chakkittakandiyil (11), une longue durée de traitement a été associée à une plus grande amélioration de l'hémangiome. (p=0.04 : S)
- 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. Ainsi dans la série de Chambers (62), la réponse thérapeutique était très bonne dans 100% des cas d'HI tubéreux contre 43% des cas d'HI mixtes. Et dans celle de Chakkittakandiyil (11) le taux de réponse des HI tubéreux était très significatif par rapport aux HI profonds (p=0.01 : S)
- L'âge : Dans l'étude de Yu et Li (27), 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. Dans l'étude de Chakkittakandiyil (11), aucune différence significative n'a été objectivée entre les patients âgés de moins de 6 mois et ceux âgés de plus de 6 mois. (p=0.82 : NS)
- 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. (65)

i. Effet rebond :

Aucun effet rebond n'a été retrouvé après l'arrêt du traitement dans notre étude. Egalement, dans la série de Chakkittakandiyil (11), aucun effet rebond après 3-6 mois d'arrêt du traitement n'a été observé.

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

j. Le Timolol : alternative à l'abstention thérapeutique

En général, l'abstention thérapeutique est la règle dans les HI en raison de leur régression spontanée. Un traitement n'est envisagé que lorsque la tumeur remet en question le pronostic vital, fonctionnel ou esthétique.

La première étude qui a été réalisée, concernant le phénomène de régression spontanée, est celle de Lister (4) en 1938. L'étude avait concerné 77 patients, porteurs de 93 hémangiomes, qui ont été suivis sur une période de 7 ans. Lister avait rapporté une régression complète dans 53,26% des cas au bout de 5 ans en moyenne et une régression incomplète dans 41,3% des cas. Il avait conclu que : aucune exception n'a été trouvée. Tous les hémangiomes qui évoluent rapidement durant les premiers mois de vie finissent par régresser et disparaître de façon spontanée en moyenne à l'âge de 5 ans environ. (4) De ce fait l'abstention thérapeutique est apparue comme étant l'attitude la plus logique.

Plusieurs études ont été réalisées par la suite et qui ont soutenu l'attitude « expectant and conservative » adaptée par Lister.

En 1953, Ronchese (69) a publié les résultats des 33 cas non traités qu'il a pu suivre. Dans 24 cas les lésions ont complètement disparu, dans 4 cas il n'y a eu aucun changement et dans 5 cas les lésions ont été traitées chirurgicalement ou par radiation ailleurs.

Dans la même année, Wallace (70) a publié également une étude intéressante concernant 208 patients porteurs de 290 hémangiomes tubéreux non traités: 120 ont guéri sans séquelles, 157 ont guéri laissant en place une légère atrophie cutanée, 10 ont partiellement régressé et 3 n'ont montré aucun signe d'involution. Cette régression spontanée n'a été obtenue qu'après 2-3 ans voire 7 ans de suivi.

Dans l'étude d'Alvin Jacobs (71), 97% des hémangiomes ont régressé ou complètement guéri après un an de suivi. (Tableau XXV)

Bivings (72) a rapporté les résultats de son étude étalée sur 22ans. Parmi 165 patients porteurs de 200 hémangiomes tubéreux, il a pu suivre 116 patients : chez 82 patients les lésions ont complètement régressé, chez 38 patients les lésions ont commencé à s'éclaircir, 21 patients

étaient toujours sous observation et les parents de 10 patients ont insisté sur le traitement. Il avait conclu que : Les données statistiques démontrant une baisse de la fréquence de 8,7% la première année à 0,55 % la deuxième année chez les patients vus la première fois est une preuve solide qu'effectivement les HI régressent spontanément.

Tableau XXV: La survenue de la régression spontanée selon les auteurs

Auteurs	Régression spontanée	Durée moyenne
Lister (4)	94,5%	5 ans
Wallace (70)	98,9%	2-3 ans voire 7 ans
Jacobs (71)	97%	1à5 ans
Lampe et La Tourette (73)	99%	5 ans
Margileth et Museles (74)	76%	7 ans

Cependant, la plupart de ces études ont souligné qu'il était difficile pour les parents d'accepter l'abstention thérapeutique et de patienter aussi longtemps (5 ans en moyenne). Certains parents exigeaient même que leurs enfants soient traités pourvu qu'ils guérissent le plus rapidement possible.

Actuellement, le timolol pourrait être une bonne alternative à l'abstention thérapeutique pour ces HI superficiels.

Nous avons démontré dans notre étude que la régression des lésions était significativement plus élevée chez les patients traités par rapport aux patients non traités, avec 60% d'amélioration dans le groupe traité contre 0% dans le groupe témoin. ($p < 0.0001$)

On retrouve les mêmes résultats dans l'étude de Yu et Li (27), avec des taux de régression et d'efficacité respectifs de 56,4% et 92,1% chez le groupe traité contre 4,3% et 34,7% chez le groupe témoin après 4 mois de suivi. ($p < 0.05$)

Ye et al (75) ont étudié l'efficacité et la tolérance du timolol à travers une étude prospective concernant 12 HI péri-oculaires. Un taux d'efficacité de 83,3% et un taux de régression de 50,0% ont été observés après 4 semaines de traitement. Ces taux étaient très élevés par rapport à ceux du groupe témoin.

Par ailleurs, et comme il a été démontré dans notre étude, ainsi que dans les autres études citées précédemment concernant le timolol topique, ce dernier permet une régression des lésions dès les premières semaines du traitement et une guérison précoce presque sans séquelles.

Traité précocement, l'enfant sera guéri complètement avant d'atteindre l'âge scolaire, et donc il sera épargné de l'impact psychologique dont souffrent les enfants porteurs d'HI en particulier ceux de la face.

1-2 L'imiquimod topique :

C'est un imidazoquinoline amine, il s'agit d'un immuno-modulateur qui cible l'immunité acquise et innée. De nouvelles recherches ont montré que l'imiquimod est un agent antiprolifératif indépendamment de son effet sur le système immunitaire. Il est indiqué dans les HI superficiels rouges et peu épais en phase de prolifération.

Il aurait une efficacité sur les HI superficiels même ulcérés. Néanmoins, le rapport bénéfices/risques est toujours en cours d'évaluation. (76)

1-3 La corticothérapie intralésionnelle :

Elle est réservée aux formes évolutives mais localisées. La posologie utilisée est de 3 à 5mg/kg/procédure, en général 2 à 3 injections à 2 ou 3 mois d'intervalle. Le taux de réponse positive ne dépasse pas les 50%. Les effets secondaires sont limités. Cependant, la complication la plus redoutable est le risque de cécité par occlusion centrale de la rétine en cas d'HI péri-oculaire. (77)

1-4 Les dermocorticoïdes forts :

Ils sont efficaces seulement sur la composante cutanée en facilitant le palissement de l'HI. Ils engendrent une dépigmentation et une atrophie cutanée transitoires. (58)

1-5 Le propranolol topique :

L'efficacité clinique et l'innocuité du gel topique de chlorhydrate de propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles superficielles ont été décrites dans la littérature.

Dans la série chinoise (78) portant sur 51 cas, la réponse des HI au propranolol topique était excellente dans 13,7% des cas, bonne dans 44,8%, modérée dans 24,14% et faible dans 17,2% des cas.

Mouhari-Toure (79) a rapporté un cas de régression rapide et importante d'un hémangiome infantile chez un nourrisson traité avec du propranolol topique à 2%. La régression était de 75% au 45^{ème} jour de traitement.

2. Traitement par voie générale :

2-1 le propranolol :

Le 12 juin 2008 Léauté-Labrèze et al. de la Clinique pédiatrique de Bordeaux, publient en première, dans le *New England Journal of Medicine* (60), leurs observations concernant le traitement d'hémangiomes complexes chez 11 nourrissons avec du propranolol ; suite à une découverte fortuite de l'efficacité de ce bêtabloquant non cardio-sélectif sur les HI à l'occasion de son utilisation chez un enfant ayant une myocardiopathie hypertrophique secondaire à une corticothérapie pour un hémangiome volumineux du nez. Depuis cette publication initiale, l'efficacité du propranolol dans les hémangiomes infantiles a été confirmée chez des milliers d'enfants à travers le monde, et rapportée par plus de 300 publications. Actuellement, le propranolol est le traitement de première intention des HI compliqués comme alternative à la corticothérapie. (94)

Les modes d'action du propranolol sont encore mal compris, plusieurs théories ont été avancées : tout d'abord une vasoconstriction à l'intérieur de l'HI avec baisse du débit sanguin, une inhibition de l'angiogenèse, une diminution de la production de rénine, et une induction de

l'apoptose des cellules endothéliales des capillaires. Il est indiqué en cas d'HI volumineux du visage, HI avec localisation problématique (yeux, nez, lèvres, oreilles, région génitale), HI segmentaires volumineux du thorax et des extrémités. La posologie est de 1mg/kg/jour en 3 doses le premier jour et 2mg/kg/jour en 3 doses dès le deuxième jour pendant 4 à 8 mois selon l'âge de l'enfant et l'évolution. Une réduction progressive de la dose n'est pas nécessaire. Le propranolol est contre-indiqué chez les prématurés avant l'âge correspondant au terme calculé, les nouveau-nés durant les 2 premières semaines de vie, les nourrissons avec épisodes de bronchite obstructive ; et en cas de malformations cardiaques congénitales avec contre-indication aux β -bloquants, de maladies du système nerveux central, et de fonction rénale réduite.

Des rechutes sont possibles à l'arrêt, dans ce cas une seconde cure de 3 à 6 mois est possible. (91)

Là aussi, les effets secondaires sont nombreux, les plus fréquemment observés sont : la bradycardie, l'hypotension artérielle, le refroidissement des extrémités, le syndrome de Raynaud, l'asthénie, l'insomnie, le bronchospasme, l'hypoglycémie, et les troubles digestifs. (80 ; 81)

2-2 la corticothérapie générale :

Les corticoïdes ont été longtemps le traitement de première intention des HI alarmant (surface, volume, zone à risque fonctionnel : HI péri-oculaire par exemple).

Les molécules les plus couramment utilisées étaient la prednisone et la prednisolone, avec une posologie d'attaque variant entre 2 et 5mg/kg/j pendant au moins deux mois puis diminuée progressivement sur trois mois ou plus. La bêtaméthasone peut également être utilisée à la posologie de 0,10 à 0,30 mg/kg/j.

L'effet apparaît entre la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine de traitement. Par ailleurs, le taux de réponse est modéré (30 à 60%) avec un risque non négligeable d'effet rebond à l'arrêt (58). De plus, Les effets secondaires sont nombreux, à type de retard de croissance, ostéoporose,

hypertension artérielle, myocardiopathie hypertrophique obstructive et insuffisance surrénalienne. (82,83)

2-3 la vincristine :

La vincristine est un agent anti-angiogénique qui interfère avec les microtubules mitotiques et qui induit une apoptose des cellules tumorales (52). Elle est indiquée également en cas d'HI graves cortico-résistants altérant gravement le visage, menaçant une fonction ou à risque vital. La posologie est de 0,75 à 1 mg/ m² / semaine par voie intraveineuse en 10 à 25 injections selon la réponse.

L'efficacité est certaine dans les $\frac{3}{4}$ des cas. La plus récente étude à ce propos est celle d'O. Enjôleras et al (84) qui rapporte une efficacité proche de 100%, avec une régression de l'hémangiome qui débute après 3 semaines de traitement.

Elle a remplacé l'interféron alfa comme traitement médical de seconde intention. Les effets secondaires à court terme sont non négligeables : douleurs abdominales, iléus intestinale, signes neurologiques transitoires, alopecie, fatigue, constipation, toxicité hématologique et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

2-4 l'interféron alfa- 2a et 2b :

L'interféron alfa est un agent anti-angiogénique qui diminue la prolifération des cellules endothéliales par une régulation négative du *basic fibroblast growth factor (bFGF)* (52). Il est indiqué en cas d'HI graves cortico-résistants altérant gravement le visage, menaçant une fonction ou à risque vital (HI viscéraux). La posologie varie de 1 à 3 millions d'unité/ m²/jour par voie sous-cutanée pendant 6 à 12 mois.

Les études ont montré 40% à 50% de réponse complète avec une régression apparaissant entre la 2^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement. (85)

La place de l'interféron dans le traitement des HI compliqués d'un syndrome de kasabach-Merrit est discutée en cas d'échec des traitements de première intention à savoir les corticoïdes et la vincristine. (93)

Les effets secondaires des interférons sont fréquents mais transitoires : fièvre, douleur musculaire, une toxicité hématologique, hépatique et thyroïdienne, un syndrome dépressif. Cependant, la complication la plus grave, et potentiellement permanente, est une neuro-toxicité avec diplégie spastique et retard de développement survenant dans 10 à 30% des cas. (86)

En plus de ce risque neurologique, L'interféron alfa 2a contient de l'alcool benzylique contre-indiqué chez le nourrisson ce qui a conduit à en limiter l'emploi ; à utiliser plutôt après l'âge d'un an.

2-5 L'aténolol :

Actuellement, certaines études ont démontré que l'aténolol, bêtabloquant cardio-sélectif, serait aussi efficace que le propranolol dans le traitement des HI tout en ayant moins d'effets secondaires. (96)

3. Traitement chirurgical :

Il faut différencier trois moments dans la prise en charge chirurgicale : une chirurgie d'urgence dans les premiers mois de vie en raison de complications graves, une chirurgie précoce dans les 2-3 premières années pour résoudre les impacts fonctionnels ou esthétiques, et la chirurgie tardive pour la réparation des séquelles (87).

3-1 Chirurgie d'urgence :

Elle est réalisée au cours des premiers mois voire des premières semaines de vie, elle concerne uniquement les hémangiomes compliqués et après échec des autres moyens thérapeutiques. Ce sont essentiellement les complications ulcéro-nécrosantes graves des hémangiomes tubéreux ou mixtes avec risques d'extension et/ou d'hémorragie (87).

Ou encore les exérèses des HI péri-oculaires qui menacent à court terme le pronostic fonctionnel ophtalmologique du patient.

3-2 Chirurgie précoce :

Elle est réalisée vers l'âge de 2-3 ans. Elle permet de corriger ou de prévenir des conséquences fonctionnelles notamment pour les HI palpébraux occlusifs, HI comprimant la cornée, HI labiaux, HI cyrano, HI ulcérés torpides. L'indication de la chirurgie précoce doit être bien posée, M.P. Vazquez et P.A. Diner (87) ont énoncé six principes, quelle que soit la localisation de l'HI, il faut avoir :

- des arguments morphologiques sérieux, comme la taille ou le volume de l'hémangiome et/ou fonctionnels, comme une fonction labiale très perturbée.
- une connaissance de l'évolution naturelle de l'hémangiome et des séquelles prévisibles en fonction de la forme clinique et de la localisation.
- une bonne position des cicatrices définitives évitant de créer des cicatrices supplémentaires à celles des séquelles ou anatomiquement mal situées par rapport à celles qu'on aurait été amené à réaliser ultérieurement après involution.
- une élasticité cutanée et muqueuse du patient permettant d'effectuer l'exérèse partielle ou subtotale sans recourir à des gestes plastiques compliqués.
- une exérèse partielle qui tient compte de l'involution volumétrique de l'hémangiome restant sans sur-correction (L'exérèse doit être plus importante en profondeur qu'en surface).
- et enfin il faut prendre en considération l'image corporelle de l'enfant et son retentissement psychologique pour une scolarisation dans de bonnes conditions, et prévenir aussi bien les parents et le patient de la possibilité de gestes complémentaires à distance.

De plus, il existe un risque de chute sur cicatrice et de désunion lorsque l'enfant commence à se déplacer (vers l'âge de 9-18 mois).

3-3 Chirurgie tardive :

Elle est effectuée en fin d'involution, en général après l'âge de 7 ans. Elle permet soit de corriger l'aspect esthétique après une première intervention soit de traiter de première intention les séquelles d'une cicatrice après involution.

Les techniques habituelles de la chirurgie plastique, adaptées à l'enfant, sont utilisées mais toujours avec prudence et éventuellement de façon itérative en fonction de la croissance. La chirurgie tardive est souvent couplée au traitement par lasers pour améliorer les peaux très atteintes qui peuvent présenter un aspect de séquelles de brûlures : scléreuses, ridées, ptosées, avec épiderme fin, fragile et souvent dyschromique.

Dans cette prise en charge, la réévaluation doit être rigoureuse à chaque étape tenant compte du résultat chirurgical, de l'évolution psychologique de l'enfant et de sa demande (87).

4. Autres moyens thérapeutiques :

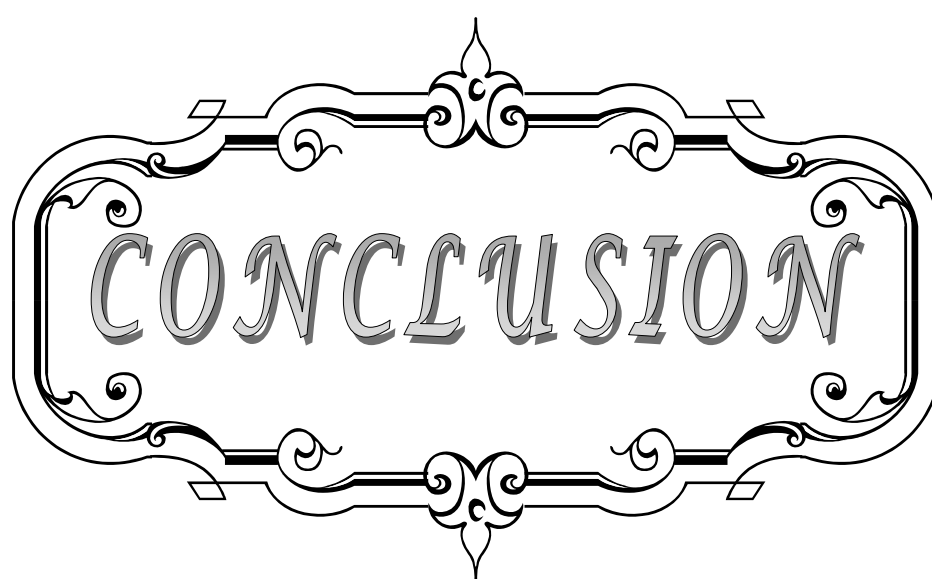
- L'embolisation : elle est réalisée par angiographie interventionnelle. Son efficacité est souvent transitoire. Son emploi est limité à certains HI hépatiques au retentissement hémodynamique sévère. Elle comporte cependant certains risques: migration d'embolies, ischémie d'un organe vital, exacerbation des anomalies hématologiques, formation de vaisseaux collatéraux. (58)

Plusieurs embolisations sont parfois nécessaires. (88)

- Les lasers : –le laser pulsé à colorant précoce est utilisé dans les HI superficiels pour accélérer leur blanchiment, Toutefois, le bénéfice obtenu pour la composante sous-cutanée reste limité du fait de la profondeur du dommage vasculaire. Il est utilisé également dans les HI ulcérés pour favoriser leur cicatrisation et calmer la douleur. (92)

–les lasers tardifs notamment le laser pulsé à colorant et le laser CO₂ (pratiqué sous anesthésie générale), sont efficace sur les télangiectasies résiduelles et les zones cicatricielles par leur effet lissant. (58)

- La radiothérapie : Initialement prescrite pour le traitement des hémangiomes compliqués dans les années 1940 et 1950, fut longtemps considérée comme le traitement de choix de cette pathologie. Actuellement, ce traitement est abandonné vu les complications majeures qui en ont découlé telles que la fermeture précoce des zones d'ossification, la stérilité, la cécité, et le risque à long terme de lésions malignes. (86)
- La cryothérapie : elle est indiquée principalement dans le traitement des petites lésions superficielles <1cm. Elle agit par apoptose cellulaire en phase proliférative. L'objectif thérapeutique est atteint dès la première application dans 70% des cas. Cependant, elle reste inefficace sur la composante profonde de l'hémangiome et son usage répétitif laisse souvent des cicatrices indélébiles. (89)



Les hémangiomes infantiles sont les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquentes du nourrisson, affectant 5 à 10% des nourrissons de race caucasienne, 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.

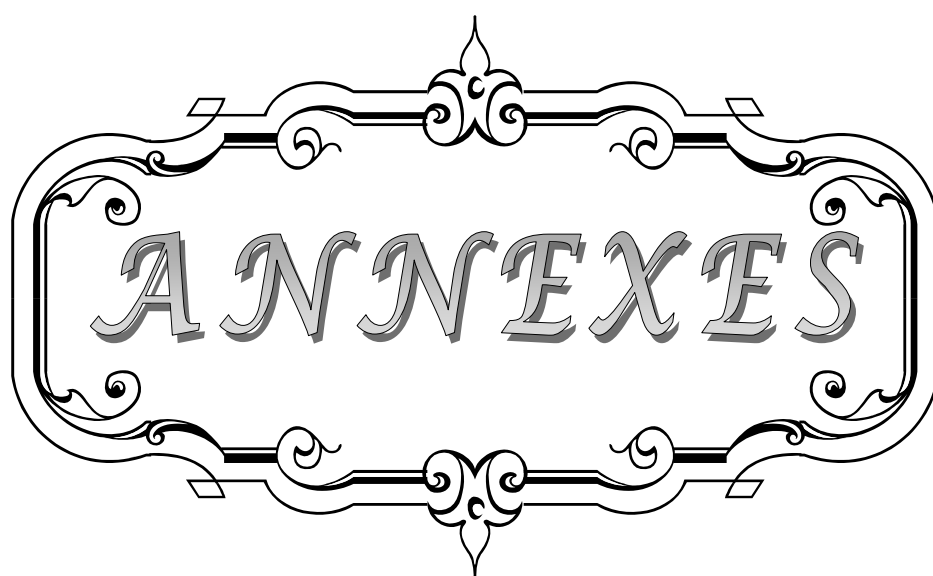
Le diagnostic de l'hémangiome est essentiellement clinique, cependant des bilans complémentaires peuvent se révéler nécessaire devant certaines formes d'HI, notamment devant un HI segmentaire de grande taille.

Actuellement, les bêtabloquants systémiques, et en particulier le propranolol, sont le traitement de première ligne pour les HI compliqués ou à risque de complications. Cependant, la forme topique, notamment le timolol, semble être une alternative intéressante en ce qui concerne les HI cutanés non compliqués.

Nous avons pu démontrer à travers notre étude, une efficacité remarquable du timolol topique 0,5% sur ces HI non compliqués. Ces résultats sont globalement comparables aux données de la littérature.

En outre son efficacité, le timolol topique présente plusieurs avantages. Le plus considérable étant le risque très minime d'effets secondaires qui sont limités jusqu'à présent à un épisode de troubles de sommeil.

Enfin, il faudra bien sûr que de plus larges études randomisées soient réalisées pour confirmer ce rapport bénéfice/risque très favorable du timolol et permettre l'obtention d'une éventuelle AMM (autorisation de mise sur le marché). D'autre part, il faudra également effectuer des études complémentaires à propos des mécanismes d'action des bêtabloquants sur les HI qui sont jusqu'à maintenant mal connus.



Fiche d'exploitation

Date :

N° du dossier

Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : F

M

Antécédents :

oui

non

Prématurité

Contexte d'asphyxie pré ou périnatale

Pré-eclampsie

Grossesse multiple

Anomalies placentaires

Chirurgicaux :

Familiaux : consanguinité

Prise médicamenteuse :

Histoire de la maladie :

Age d'apparition

Aspect

Mode d'évolution

Examen clinique :

Consultation initiale :

Poids

taille

périmètre crânien

Phototype : (selon Fitzpatrick)

I

II

III

IV

V

VI

Localisation : face

cuir chevelu

tronc

membres

OGE

Taille :

Type : cutané

sous cutané

mixte

Oui

non

Risque vital

.....

Risque fonctionnel

.....

Complication :

Ulcération

Esthétique

Bilan paraclinique

bilan	résultat
angioTDM	
IRM ou angioIRM	
RADIO standard	
Bilan histologique	
Echo abdominale	
Echo cœur et vaisseaux	
Bilan endocrinien	
Bilan ophtalmologique	

Traitement :

Traitement antérieur :

Bétabloquant per os : propranolol

Oui Non

Cause d'arrêt :

Timolol 0,5 %

Age du début du traitement :

Durée du traitement :

Effets secondaires du Timolol :

Complications liées au Timolol :

Evolution de l'hémangiome :

	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
Taille								
Coloration								
(Pourcentage de la rougeur)								

Evolution après arrêt du traitement :

Effet rebond

Guérison stable à 100%

Recul de suivi

Classification des tumeurs et des malformations vasculaires (ISSVA 1996)

Tumeurs vasculaires	Malformations vasculaires
Prolifération des cellules de l'endothélium	Malformations capillaires à flux lent :
HI (superficiel, profond, mixte)	Angiome plan, Formes syndromiques
Hémangiome congénital non involutif	Télangiectasies, Angiokératome
Hémangiome congénital à involution rapide	Malformations veineuses à flux lent
Hémangiome en touffe	Malformations lymphatiques à flux lent :
Hémangioendothéliomes Kaposiformes	Macrokystiques/Microkystiques Malformations
Autres (néoplasies...)	artérioveineuses à flux rapide
	Malformations multiples

RESUMES

Résumé

L'hémangiome infantile est la tumeur bénigne la plus fréquente du nourrisson, son diagnostic est simple et se base essentiellement sur la clinique. La prise en charge thérapeutique s'affronte à une problématique du fait du caractère involutif spontané des HI et l'exposition au cours de leur cycle évolutif à des complications mettant en jeu le pronostic vital, fonctionnel ou esthétique. Les moyens thérapeutiques sont divers, toutefois ils restent limités pour les HI superficiels. Récemment, l'efficacité du maleate du timolol a été rapportée dans le traitement de ces hémangiomes. Nous avons mené cette étude pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du timolol topique dans le traitement des HI cutanés non compliqués. C'est une étude prospective concernant 58 patients porteurs de 64 HI ayant consultés au CHU Mohamed VI de Marrakech entre mars 2009 et juin 2014. Quarante patients (groupe 1) ont reçu le timolol topique alors que dix-huit patients (groupe 2) n'ont reçu aucun traitement. L'âge moyen de nos patients au début de traitement était de 8 mois (de 20 jours à 4 ans). Le timolol topique 0,5% a été utilisé à la dose de 10 gouttes $\times 3$ par jour dans 80% des cas et de 10 gouttes $\times 2$ par jour dans 20% des cas pendant une durée moyenne de 6 mois (2 à 16 mois). La réponse au traitement était favorable avec une disparition de la rougeur et une régression du volume de l'HI et ceci dès les premiers mois après le début du traitement. Aucun effet indésirable n'a été noté dans notre série. Aucun effet rebond n'a été objectivé après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, l'amélioration était significativement plus élevée chez le groupe traité par rapport au groupe témoin ($p < 0.0001$).

Abstract

Infantile hemangioma (IH) is the most common benign tumor of infancy, their diagnosis is simple and it's based primarily on clinical pattern. Because of their spontaneous involution, majority of IH don't require treatment, however some of them are exposed during their life cycle to complications involving life-threatening, dysfunctions and disfigurements. Therapeutic options are various, but they still limited for superficial IH. Recently, efficacy of timolol maleate has been reported in treatment of such hemangiomas. We conducted this study to evaluate efficacy and safety of topical timolol in superficial IH. This is a prospective study conducted at Mohamed VIth university hospital of Marrakesh between March 2009 and June 2014, including 58 patients with 64 IH. Forty patients received treatment with topical timolol 0.5% while eighteen patients remained without any treatment. The mean age of our patients at treatment initiation was 8 months (from 20 days to 4 years). Treatment was used in 80% of patients at a dose of 10 drops 3 times daily and 10 drops twice a day in 20% of cases. Patients were treated for a mean of 6 months (2 to 16 months). Response to treatment was favorable. A disappearance of the redness and regression of the volume of IH were observed within the first months of timolol treatment initiation. No adverse effects were noted in any of the patients. Rebound growth of IH after treatment discontinuation at 6–24 months was not observed. Besides that, the improvement was significantly higher in the treated group compared to the observation group ($p<0.0001$).

ملخص

الوعاءووم الجلدي هو الورم الحميد الأكثر شيوعا عند الطفل ، تشخيصه بسيط، ويستند في المقام الأول على الفحص السريري. يصطدم العلاج بإشكالية الطابع التلقائي للتلاشي الذي يتميز به هذا الورم وكذا إمكانية التعرض لمضاعفات خلال سيرورته التلقائية و التي قد تضع في المحك التخمين الحياتي أو الوظيفي أو الجمالي. وسائل العلاج متنوعة، إلا أنها تظل محدودة بالنسبة للوعاءووم السطحي. مؤخرا، تم الإبلاغ عن فعالية تيمولول ماليات في علاج مثل هذه الأورام الوعائية. أجرينا هذه الدراسة لتقييم فعالية و سلامة تيمولول الموضعي في علاج الأورام الوعائية السطحية. إنها دراسة إستباقية تشمل 58 مريضا حاملي لأربع وستين ورم وعائي أجريت بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش ما بين مارس 2009 ويونيو 2014 حيث تلقى 40 مريضا العلاج بينما لم يتلقى 18 مريضا أي علاج. كان متوسط عمر المرضى عند بداية العلاج 8 أشهر (من 20 أيام إلى 4 سنوات). تم استخدام تيمولول موضعي 0,5% بجرعة 10 قطرات 3 مرات يوميا في 80% من الحالات و 10 قطرات مرتين في اليوم في 20% من الحالات و ذلك لفترة متوسطة قدرت بستة أشهر (من 2 إلى 16 شهرا). التجاوب مع العلاج كان إيجابيا، حيث لوحظ اختفاء الاحمرار وتراجع حجم الورم ابتداء من الأشهر الأولى من العلاج. لم تلاحظ أي تأثيرات سلبية عند أي مريض. و لم يلاحظ أي ارتداد للورم بعد التوقف عن العلاج . بالإضافة إلى ذلك، كانت نسبة التحسن أعلى بكثير في المجموعة التي تلقت العلاج مقارنة بالمجموعة غير المعالجة.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Enjolras O, Mulliken JB.**
Vascular tumors and vascular malformations, new issues.
Adv Dermatol 1997; 13 :375–423.
2. **Enjolras O, Gelbert F.**
Hemangiomas, associations and progress in management (a review of 175 severe cases).
Pediatr Dermatol 1997; 14 :173–179.
3. **Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K.**
Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities.
J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25 (11): 1245–1253.
4. **Lister WA.**
The natural history of strawberry naevi.
Lancet 1938 ; 25 : 1429–34.
5. **Fost NC, Esterly NB.**
Successful treatment of juvenile hemangioma with prednisone.
J Pediatr 1968 ; 72 :351–7.
6. **Venecia G, Lobeck CC.**
Successful treatment of eyelid hemangioma with prednisone.
Arch Ophthalmol 1970;84 :98–102.
7. **Ezekowitz A, Phil D, Mulliken JB, Folkman J.**
Interferon alfa 2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy.
N Engl J Med 1992; 326: 1456–1463.
8. **Hasan Q, Tan ST, Gush J, Peters SG, Davis PF.**
Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes.
Pediatrics 2000;105:117–20.
9. **Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A.**
Propranolol for severe hemangiomas of infancy.
N Engl J Med 2008;358:2649–51.

10. **Guo S, Ni N.**
Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution.
Arch ophthalmol 2010 ; 128 (2).
11. **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.
12. **Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, Mancini AJ *et al.***
Infantile hemangioma: current knowledge, future directions. Proceeding of a research workshop on infantile hemangiomas.
Pediatr Dermatol 2005; 22:383–406.
13. **Zegpi-Trueba MS, Abarzúa-Araya A, Silva-Valenzuela S *et al.***
Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangiomas: A Case Series of 57 Patients.
Actas Dermosifiliogr 2012; 103:708–717.
14. **El mouden H.**
Apport des bêtabloquants par voie orale dans les hémangiomes cutanés infantiles.
Thèse Doctorat Médecine, Marrakech ; 2014, n°59,178pages.
15. **Sondhi V, Patnaik K.**
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.
16. **Bagazgoitia L, Torrelo A, Lopez Gutiérrez JC *et al.***
Propranolol for Infantile Hemangiomas.
Pediatr Dermatol 2011; 28:108–114.
17. **Zaher H, Rasheed H, Hegazy A.**
Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas.
Eur J Dermatol 2011; 21: 558–63.
18. **Schupp CJ, Kleberg JB, Günter P.**
Propranolol Therapy in 55 Infants with Infantile Hemangioma: Dosage, Duration, Adverse Effects, and Outcome.
Pediatr Dermatol 2011;28: 640–644.

19. **Albuquerque JC, Magalhães RA, Félix JA 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.
20. **Xiaorong M, Tinghui Z, Yan X et al.**
Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China.
Eur J Pediatr 2013; 172:653–659.
21. **Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V.**
Hémangiome infantile.
Presse Med 2010; 39(4) :499–510.
22. **Léauté-Labrèze C.**
Hémangiomes infantiles: actualités dans le traitement.
Arch Pediatr 2013; 20(5) : 517–522.
23. **Meni C, Voisard JJ, Taieb C.**
Hémangiomes infantiles et facteurs de risques: une revue de la littérature.
Ann Dermatol Venereol. Elsevier Masson 2012 ; B255.
24. **Li J, Chen X, Zhao S, et al.**
Demographic and clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma: a Chinese case-control study.
Arch Dermatol 2011;147 (9) :1049–1056.
25. **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.
26. **Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al.**
Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment.
Pediatrics 2006;118:882–7.
27. **Yu L, Li S.**
Treatment of superficial infantil hemangiomas with timolol : evaluation of short-term efficacy and safety in infants.
Exp Ther Med 2013 ; 6 : 388–390.

28. **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.
29. **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.
30. **El Fekih N, Hafsi W, Jones M, Zine N *et al.***
Traitement des hémangiomes infantiles par le propranolol en Tunisie.
Ann Dermatol Venereol 2013; 140: 465-478.
31. **Dreyfus I.**
Quoi de neuf dans les hémangiomes infantiles?
Arch Pediatr 2013; 20:809-816.
32. **Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ.**
Hemangiomas of infancy clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex.
Arch Dermatol 2002;138:1567-76.
33. **Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, *et al.***
Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with Phace syndrome.
AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:1980-6.
34. **Li-qiang G, Si-li N, Qi Tan T, Hua W.**
A retrospective study of propranolol therapy in 109 Infants with Infantile Hemangioma.
Pediatr Dermatol 2013; 30:270-272.
35. **Nakayama H.**
Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark.
J Dermatol 1981;8:277-91.
36. **Bruckner AL, Frieden IJ.**
Hemangiomas of infancy.
J Am Acad Dermatol 2003;48:477.

37. **Margileth AM, Museles M.**
Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management.
JAMA 1965 ; 194:523–26.
38. **Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ.**
Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation.
Pediatrics 1998;101:446–52.
39. **Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF.**
Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy
Pediatrics 2013;131:99.
40. **Waner M, North PA, Scherer KA, Frieden IJ et al.**
The non-random distribution of facial hemangiomas.
Arch Dermatol 2003; 139:869–75.
41. **Metry DW, Hawrot A, Altman C et al.**
Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis
Arch Dermatol 2004;140:591–596.
42. **Enjolras O, Riché MC, Merland JJ.**
Hémangiomes et malformations vasculaires superficielles.
Medsa-McGraw-Hill 1990.
43. **Aylett SE, Williams AF, Bevan DH et al.**
The Kasabach-Meritt Syndrome: Treatment with intermittent pneumatic compression.
Arch Dis Child 1990;65:790–91.
44. **Le Nouail P, Viseux V, Enjolras O.**
Phénomène de Kasabach-Merritt
Ann Dermatol Venereol 2007 ; 134 :580–586.
45. **Yap EY, Bartley GB, Hohberger GG.**
Periocular capillary hemangioma: a review for pediatricians and family physicians.
Mayo Clin Proc 1998;73:753–9.
46. **Millischer-Bellaiche AE, Enjolras O, André Ch et al.**
Les hémangiomes palpébraux du nourisson : apport de l'IRM.
J Radiol 2004 ; 85 :2019–28.

47. **Picard A, Soupre V, Diner PA, Buis J et al.**
Chirurgie précoce des hémangiomes immature à l'aide d'un dissecteur à ultrasons.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2002 ; 103 :10-21.
48. **Momtchilova M, Pelosse B, Diner PA et al.**
Amblyopie et hémangiome orbito-palpébral capillaire chez le jeune enfant : dépistage et évolution
pré et post-chirurgicale.
J Fr Ophtalmol 2004 ; 27 :1135-1140.
49. **Piram M, Superstein R, Ospina L et al.**
Traitement topique des hémangiomes infantiles périoculaires par le timolol gel: revue de 11 cas.
Ann Dermatol Venereol. Elsevier Masson 2011; 138 (12): A62-A63.
50. **Casanova DN, Bardot J, Magalon G.**
Les complications des hémangiomes.
Ann Chir Plast Esthet 2006; 51: 293-299.
51. **Enjolras O, Riche MC, Merland JJ et al.**
Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cas.
Pediatrics 1990;85:491-8.
52. **Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al.**
Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas.
Pediatr Dermatol 2005;22:383-406.
53. **Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al.**
Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas.
J Pediatr 2007;151:684-9.
54. **Cambazard F.**
Les angiomes immatures du nourrisson.
Pediatrics 1988; 43: 427-31.
55. **Lee PW, Frieden IJ, Streicher JL, McCalmont T, Haggstrom AN.**
Characteristics of non involuting congenital hemangioma: A retrospective review.
J Am Acad Dermatol. 2014; 70:899-903.

56. **Wang Y, Zhu F, Ning JL, Li XJ, Liu Y.**
Application of 1% lauromacrogol in the treatment of facial refractory hemangioma and vascular malformations.
Chin J Plast Surg 2012 ; 28:428–431.
57. **Lemarchand–Venencie F.**
Conduite à tenir devant un hémangiome du nourrisson.
J Mal Vasc 1992;17:33–40.
58. **Enjolras O, Soupre V, Picard A.**
Anomalies vasculaires superficielles.
Encycl Med Chir 2008.
59. **Mazereeuw–Hautier J.**
Quand demander des examens complémentaires devant un angiome ?
Mt pédiatrie. 2007 ; 10 (5) : 306–313.
60. **Léauté–Labrèze 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 :2649–51.
61. **Weibel L.**
Propranolol—un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles.
Pediatria 2009 ; 20 (2) : 29–31.
62. **Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA *et al.***
A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas.
Ophthal Plast Reconstr Surg 2012 ; 28 (2) :103–106.
63. **Pope E, Chakkittakandiyil A.**
Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study.
Arch Dermatol 2010 ; 146 (5) : 564–565.
64. **Moehrle M, Léauté–Labrèze C, Schmidt V, *et al.***
Topical timolol for small hemangiomas of infancy.
Pediatr Dermatol 2013 ; 30 (2) : 245–249.

65. **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.
66. **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.
67. **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.
68. **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.
69. **Ronchese F.**
Spontaneous Involution of Cutaneous Vascular Tumors.
Plast Reconstr Surg 1954;13(3) :248.
70. **Wallace HJ.**
The Conservative Treatment of Hemangiomatous Nevi.
Plast Reconstr Surg 1953 ; 12 (6) :463.
71. **Jacobs AH.**
Strawberry hemangiomas—the natural history of the untreated lesion.
Calif Med 1957; 86 (1) : 8.
72. **Bivings L.**
Spontaneous regression of angiomas in children: twenty-two years' observation covering 236 cases.
J Pediatr 1954 ; 45 (6) : 643–647.
73. **Lampe I, Latourette HB.**
The management of cavernous hemangiomas in infants.
Postgrad Med 1956 ; 19(3) : 262.

74. **Margileth AM, Museles M.**
Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management.
Jama 1965 ; 194 (5) : 523–526.
75. **Ye XX, Jin YB, Lin XX, *et al.***
Topical timolol in the treatment of periocular superficial infantile hemangiomas: a prospective study.
Zhonghua zheng xing wai ke za zhi 2012; 28 (3): 161–164.
76. **HO, Nhung TC, Lansang P, Pope E.**
Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study.
J Am Acad Dermatol 2007; 56 (1) : 63–68.
77. **Shorr N, Seiff SR.**
Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma.
Ophthal Surg 1986 ; 17(4) : 229–231.
78. **Wang L, Xia Y, Zhai Y, *et al.***
Topical propranolol hydrochloride gel for superficial infantile hemangiomas.
J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2012;32 : 923–926.
79. **Mouhari-Toure A, Azoumah KD, Tchamdja K *et al.***
Régression rapide d'un hémangiome infantile sous propranolol topique à 2%.
Ann Dermatol Venereol. Elsevier Masson 2013 ; 140 (6) : 462–464.
80. **Fette A.**
Propranolol use for treatment of complex infant hémangiomes: literature review regarding current guidelines for preassessment and standards of care before initiation of therapy.
ScientificWorldJournal 2013;850193
81. **Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, *et al.***
Initiation and use of propranolol for infantile hémangiome: report of a consensus conference.
Pediatrics 2013 ; 131:128–40.

82. **Bennet ML, Fleischer AB, Chamlin SL, et al.**
Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. An evidence-based evaluation.
Arch Dermatol 2001; 137:1208-13.
83. **George ME, Sharma V, Jacobson J, et al.**
Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas.
Arch Dermatol 2004; 140(8) : 963-969.
84. **Enjolras O, Brevière GM, Roger G et al.**
Traitement par *vincristine* des hémangiomes graves du nourrisson.
Arch Pediatr 2004; 11:99-107.
85. **Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J.**
Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy.
N Engl J Med 1992; 326 (22): 1456-1463.
86. **Boon LM, Bataille AC, Bernier V, Vermeylen C et al.**
Traitement médical des hémangiomes immatures.
Ann Chir Plast Esthet 2006 ; 51 :310-320.
87. **Vazquez MP, Diner PA, Picard A, Soupre V, Enjolras O.**
Les lèvres hémangiomateuses.
Ann Chir Plast Esthet 2002 ; 47 : 561-579.
88. **Zagon IS, Donahue RN, Rogonsnitzky M, McLaughlin PJ.**
Imiquimod upregulates the opioid growth factor receptor to inhibit cell proliferation independent of immune function.
Exp Biol Med 2008; 233:968-79.
89. **Diebold MP.**
Hémangiomes chez le nourrisson: problèmes et traitement.
Paediatrica 2002; 13:23.
90. **Huther M, Gronier C, Lipsker D.**
Hémangiome infantile segmentaire extra-facial: un marqueur cutané de malformations vasculaires comme au cours du syndrome PHACE?
Ann Dermatol Venereol. Elsevier Masson 2015

91. **Léauté-Labrèze C.**
Traitement par propranolol des hémangiomes infantiles.
Arch Pediatr 2015; 22 (4) : 452–455.

92. **Hali F, Chiheb S, Benchikhi H.**
Hémangiome infantile ulcéré traité efficacement par timolol topique et laser à colorant pulsé: 5 cas.
Ann Dermatol Venereol. Elsevier Masson 2014: S491–S492.

93. **Duclaux-Loras R, Lachaux A, Guibaud L, *et al.***
L'interféron alfa a-t-il encore des indications dans la prise en charge du syndrome de Kasabach-Merrit?
Arch Pediatr 2015; 22 (5) :523–527.

94. **Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, *et al.***
Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group.
Eur J Pediatr 2015 :1–11.

95. **Gontijo B.**
Complications of infantile hemangiomas.
Clin Dermatol 2014; 32 (4) :471–476.

96. **Abarzua-Araya Á, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, *et al.***
Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study.
J Am Acad Dermatol 2014; 70 (6): 1045–1049.

قسم الطبيب

اقسمُ بالله العظيم

أن أراقبَ الله في مهنتي.

وأن أصونَ حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلتا وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكونَ على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلتا رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو .

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقرَ من علّمني، وأعلمَ من يصغرنِي، وأكونَ أختاً لكلِّ زميلٍ في المهنة الطبيّة

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي ،

نقيّة ممّا يشينها تجاه الله ورَسُولِهِ والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 132

سنة 2015

مفعول التيمولول الموضعي 0,5%
على الوعائوم الجلدي عند الأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 15 / 07 / 2015

من طرف

الآنسة سلمى الورزازي

المزدادة بتاريخ 29 أكتوبر 1989 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الوعائوم الجلدي - الطفل - تيمولول موضعي - دراسة إستباقية

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

س. أمال

السيد

أستاذ في أمراض الجلد

و. حكار

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الجلد

م. بو الروس

السيد

أستاذ مبرز في طب الأطفال

غ. الضرايس

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الأطفال