



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N° 59

# Apport des bêtabloquants par voie orale dans les hémangiomes cutanés infantiles

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/06/2014

PAR

Mlle. **Hafida El Mouden**

Née le 28 Juin 1988 à Tikiout – Massa

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES :

Hémangiome infantile – Enfant – Bêtabloquant

---

JURY

Mr. **M. SBIHI**

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. **I. AIT SAB**

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. **N. MANSOURI**

Professeur de Chirurgie Maxillo-faciale

Mme. **O. HOCAR**

Professeur agrégé de Dermatologie

JUGES

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

”رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه وأصلح

لي في ذريّتي إني تبت إليك وإني

من المسلمين”

صدق الله العظيم

## Serment d'Hippocrate

*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.*



***LISTE DES  
PROFESSEURS***

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

### ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

### **Professeurs d'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen )	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani ( Militaire )	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha ( Militaire )	Chirurgie-vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid ( Militaire )	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire )	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal ( Militaire )	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz ( Militaire )	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha ( Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan ( Militaire )	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOUSS Youssef ( Militaire )	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI	Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA	Nabila	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie	TASSI	Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie			

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom		Spécialité	Nom et Prénom		Spécialité
ADALI	Imane	Psychiatrie	FADILI	Wafaa	Néphrologie
ADALI	Nawal	Neurologie	FAKHIR	Bouchra	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI	Younes ( Militaire )	Anesthésie - réanimation	FAKHRI	Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ	Soumaya	Radiologie	HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
ATMANE	EI Mehdi ( Militaire )	Radiologie	HAROU	Karam	Gynécologie- obstétrique
BAIZRI	Hicham ( Militaire )	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI	Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique

BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	KADDOURI Said ( Militaire )	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine ( Militaire )	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed ( Militaire )	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam ( Militaire )	Psychiatrie	MARGAD Omar ( Militaire )	Traumatologie - orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid ( Militaire )	Pneumo-phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire )	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef ( Militaire )	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid ( Militaire )	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam ( Militaire )	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHADER Ahmed ( Militaire )	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation



***DEDICACE***

*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...✂*



*A Allah*

*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 MES TRÈS CHÈRES PARENTS*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.*

*Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.*

*Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.*

*Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.*

*A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.*

*Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout*

## *A mes frères : Lahcen, Mohamed, Abdellah*

*J'ai reconnu en vous une sincérité et un amour fraternel authentique.*

*Aucun mots ne saurait décrire à quel point je suis fière de vous, et à quel point je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi en me servant d'exemple de savoir, savoir faire et savoir être.*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent.*

*Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèle à l'éducation que nous avons reçue. J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.*

## *A la mémoire de mes grands-parents: Mohamed et Ibrahim*

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise votre âme.*

## *A mes Grands-mères : Yamna et Fatima*

*Avec toute mon affection, je vous dédie mon travail comme témoignage de mon grand amour*

## *A mes tantes, mes oncles, cousines et cousins*

*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 Mr Maaloum et Mme Houry*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte de même que ma reconnaissance pour l'aide que vous m'avez apporté au long de cette thèse. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé bonheur et longue vie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

## *A toute ma famille*

### *A mes deux chères amies : Hafsa Lotfy , Fatima Bounani*

*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 chères amies et collègues*

*Zahra ouadi, Saadia Boualloucha, Hafsa Annab,, Wafae Annab, Maryam Bagueri ,Rabab Mohoub, Rajae Belmaati, Imane Rekab, Hasna El khiraoui, Nassiba El ouarradi, Latifa El hamri, Hanane Abou Alfarah, khadija El bouhadi, Habiba Bouhanou, Siham Jaafar, Hayat Iziki, Amina Akaou, Hanane boughali*

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

## *A tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de médecine de Marrakech*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.*

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

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*A tous mes maîtres.*



*REMERCIEMENTS*

***A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE PR IMANE AIT SAB***

*Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de ce travail. J'ai toujours admiré votre rigueur scientifique, votre dynamisme et votre disponibilité. Je garderai toujours en mémoire votre gentillesse et votre modestie.*

***A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY PR. MOHAMED SBIHI***

*Je vous remercie infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.*

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PR NADIA MANSOURI***

*Nous avons bénéficié au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égale que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail. Soyez assuré de notre grand respect.*

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PR OUAFIA HOCAR***

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail. Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très touchées.*

*Veuillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

***A NOTRE MAÎTRE ET CHEF DE SERVICE DE DERMATOLOGIE PR SAÏD AMAL***

*De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs. Nous sommes toujours impressionnées par vos qualités humaines et professionnelles. Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, l'expression de nos vifs remerciements.*

*A TOUTE L'ÉQUIPE DU SERVICE DE PÉDIATRIE B CHU MED VI*

*A PR. BOURRAHOUAT*

*A MME SALWA CHATTIBI*

*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 PR. ADERMOUCH*

*A DR. EL KHADIR*

*Je vous remercie pour votre disponibilité et la qualité de l'encadrement dont j'ai bénéficié.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre grande gratitude.*

*A TOUS LES ENSEIGNANTS DE LA FMPM*

*AVEC MA RECONNAISSANCE ET MA HAUTE CONSIDÉRATION*

*ET À TOUTE PERSONNE QUI DE PRÈS OU DE LOIN AYANT CONTRIBUÉ À LA  
RÉALISATION DE CE TRAVAIL.*

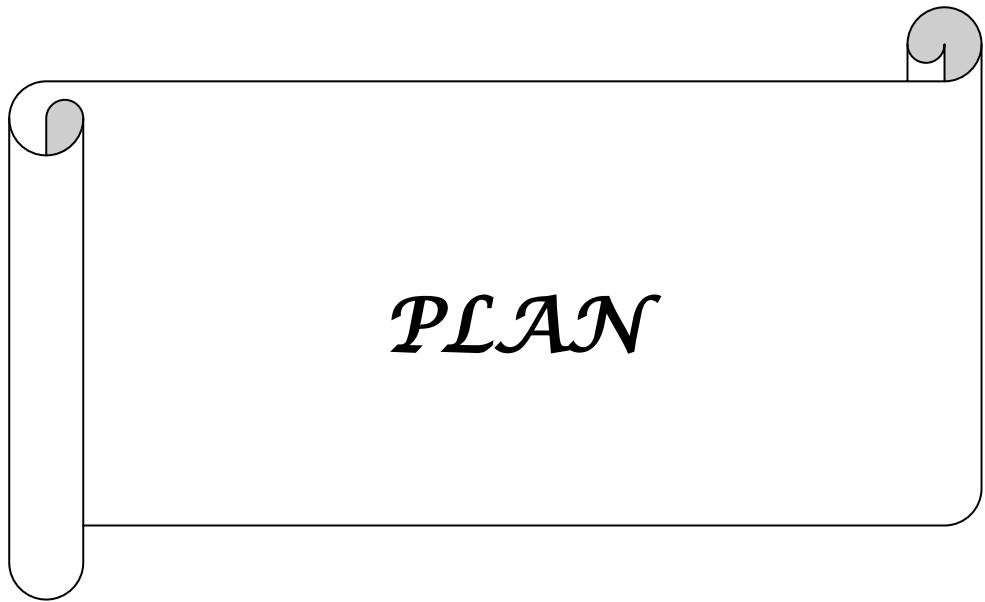


*ABBREVIATIONS*

# LISTE DES ABREVIATIONS

ISSVA	: international Society for the study of Vascular Anomalies
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
NP	: Non précise
RCIU	: Retard de croissance intra uterin
HMG	: Hémangiome
MAV	: Malformation artérioveineuse
ETF	: Echographie transfontanellaire
ORL	: oto-rhino-laryngologie
HI	: Hémangiome infantile
NICH	: Hémangiome congénital non involutif
RICH	: Hémangiome congénital à involution rapide
IDO	: Indoléamine 2,3 dioxygénase
GLUT-1	: transporteur du glucose
PPARg2	: peroxisomeproliferators-activated receptor gamma 2
bFGF	: basic fibroblast growth factor
VEGF	: vascular endothelial growth factor
TGF b	: Transforming growth factor b
OGE	: Organe génitaux externe
TNF	: Tumor necrosis factor
SKM	: Syndrome de kasabach-Meritt
PDF	: Produit de dégradation de la fibrine
TP	: Temps de prothrombine
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
INF	: Interferon
IL-6	: Interleukine-6
HIF	: Hypoxia inducible factor

OGFR : opioïde growth factor receptors  
MAPK : mitogen-activated protein Kinase  
NO : monoxyde d'azote  
IR : Index de résistance



*PLAN*

Introduction	1
Patients et méthodes :	4
I. Patients	5
II. Méthodes	5
III. Eléments d'évaluation de la réponse thérapeutique	6
IV. Traitement des données	6
RESULTATS	7
I. Étude épidémiologique	8
1-Age	8
2-Sexe	8
3-Origine géographique	9
4-Niveau socio-économique	9
5-Antécédents	10
II. Étude clinique	11
1-circonstance de découverte	11
1.1 Age d'apparition de l'hémangiome	11
1.2 Mode de découverte	11
1.3 Age de consultation	11
2-Mode évolutif	12
2.1 Aspect clinique de la lésion initiale	12
2.2 Evolution	12
3-Présentation clinique :	12
3.1 Type clinique	12
3.2 Nombre	13
3.4 Taille	14
3.5 Topographie	14
III. Complications	15
1-Complications locales	15
1.1 Ulcération	15
1.2 Surinfection	16
1.3 Nécrose	16
1.4 Saignement	16
2-Complications générales	17
IV. Formes graves	17
1-Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel	17
1.1 Hémangiome labial	17
1.2 Hémangiome péri-oculaire	17
1.3 Hémangiome auriculaire	17
1.4 Hémangiome ano-génital	18
1.5 Hémangiome péri-narinaire	18
2-Les formes mettant en jeu le pronostic esthétique	18
3-Les formes mettant en jeu le pronostic vital	18
3.1 Syndrome de kasabach-Merritt	18
3.2 Forme miliaire disséminée	18

3.3 Hémangiome cutané associé à une localisation viscérale	18
V. Anomalies associées	19
VI. Bilan complémentaire	19
1–Bilan diagnostique	19
1.1 Diagnostic clinique	19
1.2 Bilan radiologique	19
1.2.1 Echographie /Echo–doppler	19
1.2.2 TDM /IRM	19
1.3 Bilan histologique	19
2–Bilan d’extension	19
2.1 Echographie abdominale	19
2.2 Echographie transfontanellaire	20
2.3 Autres	20
3–Bilan de retentissement	20
3.1 Hémogramme	20
3.2 Etude de l’hémostase	20
VII–Profil thérapeutique	20
1–Prise en charge thérapeutique	20
1.1 Traitement antérieur	20
1.2 Evaluation avant et pendant le traitement	21
1.3 Protocole thérapeutique	21
1.4 Indication thérapeutique	21
2–Résultats thérapeutique	23
2.1 Effets communs sur tous les hémangiomes	23
2.1.1 Couleur	23
2.1.2 Volume	23
2.2 Effes sur les hémangiomes avec complications locales	25
2.3 Effets sur les hémangiomes avec impact fonctionnel	25
2.4 Analyse univariée :	31
2. 4.1 Age d’introduction du traitement	31
2.4.2 Sexe	31
2.4.3 La localisation corporelle	32
2.4.4 Taille	32
2.4.5 Type clinique de l’hémangiome	32
VIII. Tolérance et effets–secondaires	33
IX. Effet rebond	34
1–Rebond précoce	34
2–Rebond tardif	35
Discussion :	36
I. Historique	37
II. Définition et classification	37
III. Histologie	41
1– Description histologique	41
2– Immuno–histochimie	41

IV. Physiopathologie :	44
1-Caractéristiques cellulaires de l'hémangiome infantile	44
2-Facteur de croissance et d'inhibition	45
3-Hypothèse physiopathologique	45
V. Etude épidémiologie :	47
1-Age	47
2-Sexe	49
3- Facteurs de risque.	49
VI. Etude clinique :	51
1-Type Clinique	51
2-Nombre	53
3-Taille	55
4-Localisation	55
VII. Cycle évolutif :	56
1-Phase de croissance	57
2-Phase de stabilisation	57
3-Phase d'involution	57
VIII. Complications :	58
1-Complications locales :	58
1.1 Nécrose	58
1.2 Ulcération	59
1.3 Surinfection	61
1.4 Saignement	61
2-Complications générales :	62
2.1 Insuffisance cardiaque	62
2.2 Thrombopénie	62
XI. Les formes graves :	63
1-Les formes mettant en jeu le pronostic le pronostic fonctionnel :	63
1.1 L'hémangiome périorbitaire	63
1.2 L'hémangiome, péribuccal	64
1.3 L'hémangiome auriculaire	66
1.4 L'hémangiome du rocher	66
1.5 L'hémangiome périnarinaire	66
1.6 L'hémangiomes des fosses nasales	67
1.7 L'hémangiome ano-génital	67
2-Les formes mettant e jeu le pronostic esthétique	68
2.1 L'hémangiome cyrano	68
2.2 L'hémangiome du thorax	68
2.3 L'hémangiome parotidien	68
2.4 L'hémangiome du cuir chevelu	69
2.5 L'hémangiome profus du visage	69
3-les formes mettant en jeu le pronostic vital	69
3.1 Syndrome de kasabach-Merritt	69
3.2 Forme miliaire disseminée	72

3.3 Hémangiome volumineux extensif	72
3.4 Hémangiome cutané associé à une localisation viscérale	73
3.4.1 Hémangiome sous-glottique ou un hémangiome de la filière laryngotrachéale	73
3.4.2 Hémangiome hépatique	73
3.4.3 les autres localisations	73
X. Les anomalies associées :	74
1-Hémangiomes cervico-faciaux	74
2-Hémangiomes périorbitaire	75
3-Hémangiomes multiples	75
4-Hémangiomes périnéaux	75
5-Hémangiomes sacrés	75
6-Malformations vasculaires	76
7-Syndrome de PHACES	76
8-Syndrome de PELVIS ou SACRAL	79
XI. Bilan complémentaire :	82
1-Bilan biologique	82
2-Bilan histologique	82
3-Bilan radiologique	82
XII. Traitement :	85
Quels hémangiomes doit-on traiter ?	85
Comment traiter ces hémangiomes ?	86
1-Traitement médicale :	86
1.1 Corticothérapie	86
1.2 Interféron	88
1.3 Vincristine	90
1.4 Imiquimod	91
1.5 Bléomycine	92
2-Traitement chirurgicale :	92
2.1 L'urgence chirurgicale	92
2.2 Le traitement chirurgical précoce	92
2.3 La chirurgie tardive et des séquelles post-involutives	93
3-Autres moyens :	93
3.1 La radiothérapie	93
3.2 Cryothérapie	94
3.3 L'embolisation	94
3.4 Le laser	94
4-Traitement des complications dues aux hémangiomes :	96
4.1 Traitement des complications locales	96
4.2 Traitement des complications générales	97
5-Actualités thérapeutiques des hémangiomes infantiles :	98
5.1 Proposer les bêtabloquants comme traitement de première intention	98
5.2 Que savons-nous actuellement de l'utilisation des bêtabloquants pour le traitement des hémangiomes :	98
5-2.1 Propranolol :	98

a : Mécanisme d'action du propranolol expliquant ses effets cliniques sur les hémangiomes	98
b : Posologie	100
c : Contre indications	100
d : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	101
e: Les effets indésirables	102
f: Propranolol per os et hémangiomes ; Résultats thérapeutiques :	104
f1-Efficacité :	104
f1-1-Effets communs sur tous les hémangiomes :	104
Couleur	104
Volume	104
f1-2-Effets sur les hémangiomes avec complication locale	106
f1-3-Effets sur les hémangiomes avec impact fonctionnel	107
f1-4-Facteurs influençant la réponse thérapeutique :	107
F2-Toxicité	108
f3-Rebond	109
g : Propranolol topique et hémangiomes :	110
5. 2.2 Acébutolol	110
5.2.3 Timolol	111
Conclusion	112
Résumé	114
Annexe	118
Bibliographie	125



*INTRODUCTION*

Le domaine des anomalies vasculaires superficielles regroupées autrefois sous le terme général d'angiome, est vaste.

La terminologie en matière d'anomalies du système vasculaire était très confuse et de nombreuses dénominations descriptives leur ont été appliquées.

Ceci du fait de la distinction souvent malaisée entre anomalie hamartomateuse et authentique processus tumoral.

Cette confusion nosologique, a entraîné pendant longtemps, une difficulté diagnostique et une imprécision thérapeutique.

Depuis la nouvelle classification proposée par MULIKEN et CLOWACKI, les anomalies du système vasculaire sont mieux comprises, permettant ainsi un diagnostic clinique et évolutif précis et une conduite à tenir bien codifiée.

Les classiques « angiomes » sont aujourd'hui rebaptisés « anomalies vasculaires superficielles ». Les travaux de l'international Society for the study of Vascular Anomalies (ISSVA) ont abouti à une classification qui se base sur les différences biologiques, cliniques, histologiques et radiologiques. Elle différencie les tumeurs vasculaires de la malformation vasculaire.

Les tumeurs vasculaires se développent par hyperplasie ; prolifération cellulaire. La plus fréquente est l'hémangiome infantile, qui est une tumeur bénigne dont le mécanisme physiopathologique reste non encore élucidé avec certitude, son évolution caractéristique en trois stades avec prolifération, stabilisation puis régression, ne laisse pas l'intervention thérapeutique obligatoire.

Cependant, la régression spontanée ne peut être attendue dans environ 10% des cas, lorsque le pronostic vital est engagé, quand il existe une menace fonctionnelle, une complication locale ou encore quand le risque esthétique est trop élevé à long terme.

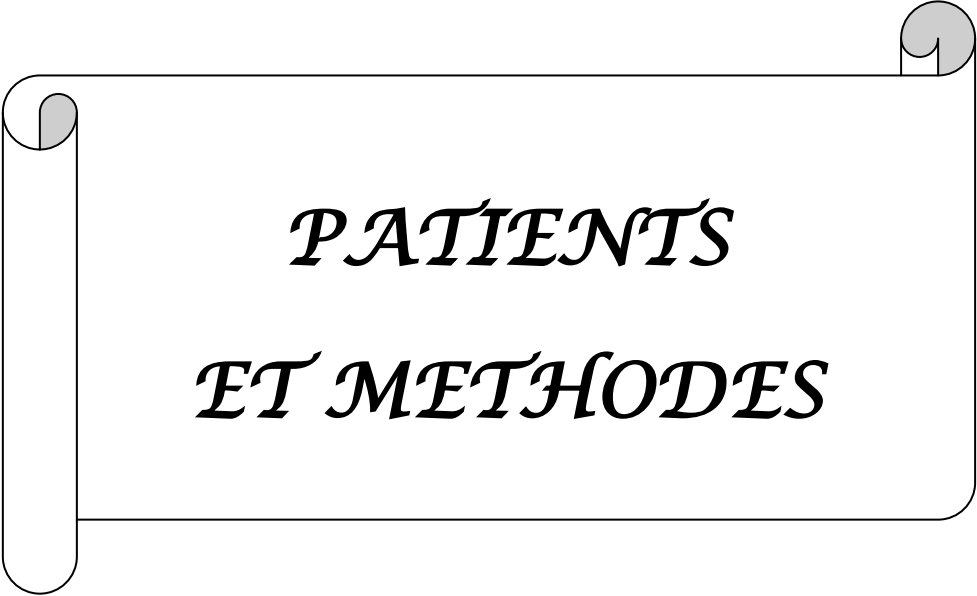
Ainsi, une prise en charge thérapeutique s'impose, l'arsenal thérapeutique est vaste. La question qui se pose : Quel est le traitement proposé en première intention ?

Jusqu'à présent, le traitement proposé en première intention est la corticothérapie générale. En deuxième intention, le choix se porte sur l'interféron ou la vincristine. Ces traitements sont

proposés à de fortes doses, avec une efficacité parfois partielle et au prix de lourds effets secondaires.

Le propranolol est un bêtabloquant non cardio- sélectif dont l'utilisation chez l'enfant était jusqu'à présent réservée au traitement de l'hypertension artérielle, du syndrome du QT long et de la myocardiopathie hypertrophique obstructive. Son efficacité dans le traitement des hémangiomes infantiles a été rapportée pour la première fois par le Docteur Christine Léauté Labrèze en juin 2008.

Le but de notre travail est d'évaluer l'apport des bêtabloquants par voie orale dans les hémangiomes cutanés infantiles, en rappelant le profil épidémiologique, clinique et évolutif de cette affection, à travers une série de 46 cas colligés au service de pédiatrie B et de dermatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 5 ans et 7 mois de janvier 2008 à juillet 2013.



*PATIENS  
ET METHODES*

## **I. Patients :**

Nous avons mené une étude prospective étalée sur 5 ans et 7 mois de janvier 2008 à juillet 2013. Elle a intéressé une série de 46 enfants porteurs d'hémangiomes cutanés, ayant été mis sous bêtabloquants per os lors de consultation de pédiatrie ou de dermatologie pédiatrique au sein du CHU Mohamed VI de Marrakech.

## **II. Méthodes :**

Les critères d'inclusion de cette étude comprennent :

- ✓ Les hémangiomes qui menacent une fonction
- ✓ Les hémangiomes qui sont compliqués
- ✓ Les hémangiomes qui engendrent un préjudice esthétique majeur
- ✓ Les hémangiomes volumineux du thorax et des extrémités

Aucune limite d'âge n'était fixée.

La durée du traitement n'était pas fixée préalablement

La décision de poursuivre ou non le traitement était réévaluée à chaque consultation de suivi, sur des critères d'efficacité et de tolérance. Le traitement était poursuivi tant qu'une amélioration était observée au niveau de l'épaisseur et de la coloration de la lésion et tant qu'il est bien toléré. Une fois l'hémangiome stabilisé sous sa forme minimale, l'arrêt du traitement était réalisé, sans diminution de la posologie.

Les patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur ont également été inclus.

Les critères d'exclusion :

Dossiers des malades perdus de vue, qui étaient non suivis ou ayant un suivi irrégulier ne permettant pas une évaluation de l'apport thérapeutique. Cela avait concerné 20 dossiers.

Dossiers des malades traités par bêtabloquants par voie locale.

Dossiers des malades présentant une contre indication à la molécule lors de l'évaluation pré-thérapeutique.

### **III. Eléments d'évaluation de la réponse thérapeutique :**

Les patients ont été suivis en consultation 2 fois par mois pendant le premier mois, puis tous les mois jusqu'au 3ème mois puis régulièrement jusqu'à la fin du traitement, et aussi en post thérapeutique.

A chaque consultation un examen clinique était réalisé et les effets secondaires notés.

La taille des hémangiomes a été mesurée à chaque consultation, ainsi que les modifications de couleur portées sur les hémangiomes ont été notées.

La réponse thérapeutique a été évaluée par le pourcentage de diminution du volume de l'hémangiome au cours du traitement.

La guérison des complications, ainsi que leur délai ont été également notés.

A l'arrêt du traitement, un effet rebond a été recherché.

### **IV. Traitement des données :**

L'analyse statistique était de deux types :

- Descriptive pour les variables quantitatives par le calcul des moyennes et pour les variables qualitatives par le calcul des fréquences et des pourcentages. La saisie informatique et le traitement des données ont été réalisés à l'aide d'un logiciel informatique (EXCEL 2010). Les données analysées sont collectées à travers une fiche d'exploitation (cf. Annexes). Elles sont d'ordre épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif.
- Analytique : analyse statistique univariée est réalisée par Mann Whitney test, seuil de signification 5%. Elle avait l'intérêt de comparer la réponse thérapeutique en fonction de plusieurs facteurs : Age d'introduction du traitement, sexe, la localisation corporelle de l'hémangiome, la taille de l'hémangiome et le type de l'hémangiome.



***RESULTATS***

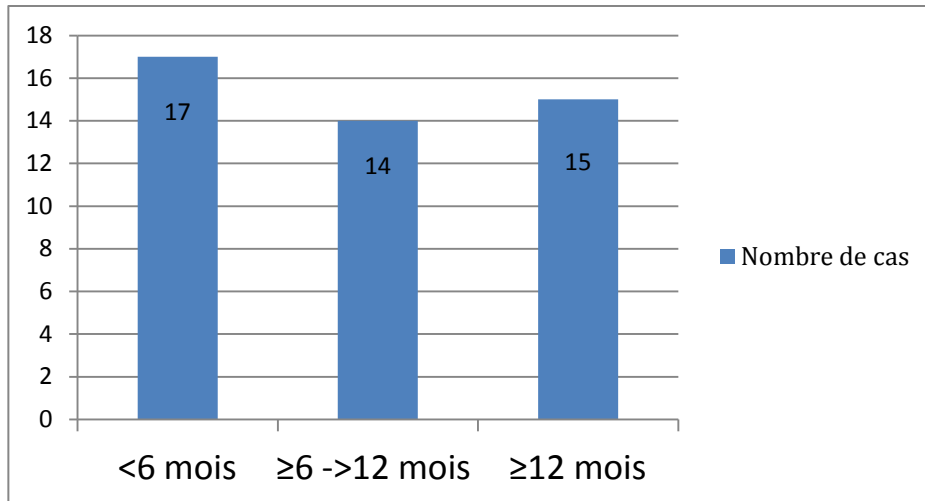
## I. Etude épidémiologique :

### 1- Age :

L'âge de nos patients était compris entre 1 mois et 7 ans avec une moyenne de 9,4 mois.

37% des cas avaient un âge inférieur à 6 mois, tandis que 32% étaient âgés de plus d'un an.

La figure 1 résume la répartition des patients selon l'âge.

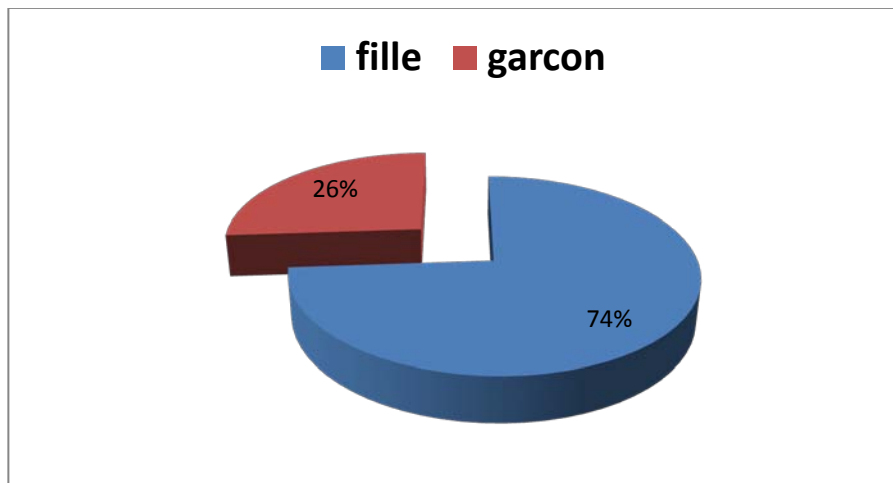


**Figure 1 :** Répartition des patients selon l'âge

### 2- Sexe :

Notre série se composait de 34 (74%) filles et 12 garçons (26%) soit un sexe ratio de 2,8.

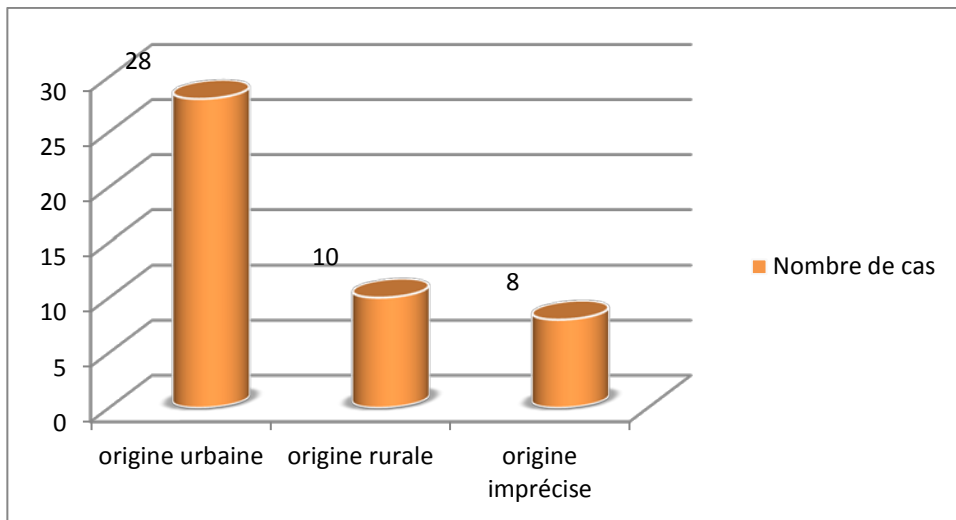
(Figure 2)



**Figure 2 :** Répartition selon le sexe

### **3- Origine géographique :**

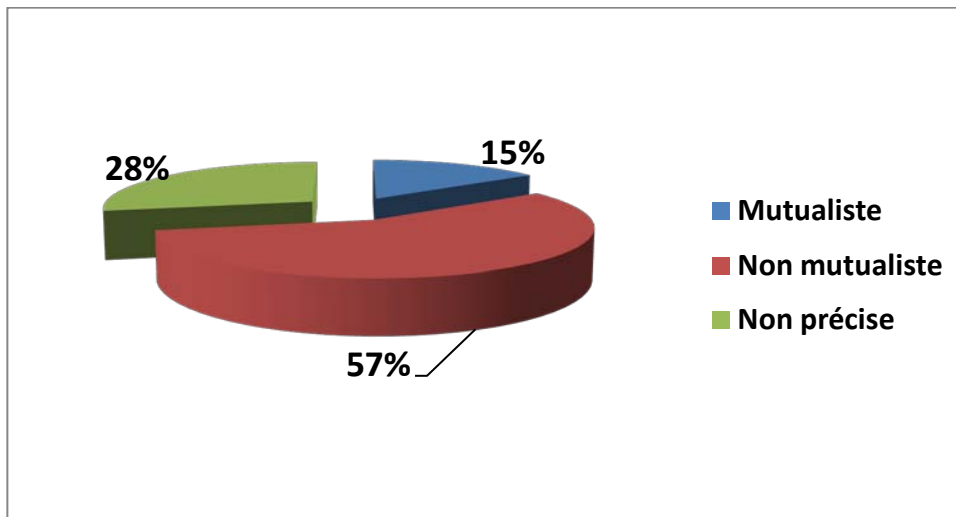
Dans notre étude, 28 malades étaient d'origine urbaine soit 60%, 10 malades étaient d'origine rurale soit 22% et 8 malades avaient une origine imprécise soit 18%. (Figure 3)



**Figure 3 : répartition des malades selon l'origine géographique**

### **4-Niveau socio-économique :**

Il nous faut des critères objectifs pour qualifier avec précision la notion du niveau socio-économique, pour cette raison nous avons réparti nos malades selon la présence d'une couverture médicale. 7 malades seulement, soit 15% disposaient d'une couverture sanitaire. (Figure 4)



**Figure 4** : Répartition des cas selon la présence d'une couverture médicale

## **5-Antécédents :**

### **5.1. Personnels :**

Sur les 46 cas, 5 avaient des antécédents personnels soit 11% :

- 2 cas ont été issus d'une grossesse gémellaire
- 1 cas avait été hospitalisé au service de néonatalogie pour asphyxie périnatale.
- Notion de toxémie gravidique chez la mère retrouvée chez un cas.
- 1 cas avait un RCIU.

### **5.2. Familiales :**

- 1 cas similaire dans la fratrie a été retrouvé chez un cas
- Notion de consanguinité a été retrouvée chez 2 de nos patients.

## II. Etude clinique :

### 1 – Circonstance de découverte :

#### 1.1. Age d'apparition de l'hémangiome :

La présence de l'hémangiome à la naissance a été retrouvée chez 43% de nos malades. Le tableau I représente la répartition des patients en fonction de l'âge d'apparition de l'hémangiome.

**Tableau I : Répartition en fonction de l'âge d'apparition de l'hémangiome**

	Nombre de cas	Pourcentage %
Diagnostic anténatal	0	0
Naissance	20 cas	43
1 <sup>er</sup> semaine de vie	10 cas	22
2 <sup>ème</sup> semaine de vie	9 cas	20
1 mois	7 cas	15

#### 1.2. Mode de découverte :

L'hémangiome infantile cutané a été découvert à l'occasion d'un examen clinique seulement chez 5 patients soit 12%. (Tableau II)

**Tableau II: Répartition selon le mode de découverte de l'hémangiome**

Mode	Nombre de cas	Pourcentage %
Constataction parentale	41	88
Examen clinique	5	12

#### 1.3. Age de consultation :

Nous avons considéré comme consultation précoce celle faite en pleine phase proliférative de l'hémangiome soit à un âge inférieur ou égal à 6 mois en moyenne, cela avait concerné 22 enfants soit 48%. (Tableau III)

**Tableau III : Répartition des malades selon l'âge de consultation**

	Nombre de cas	Pourcentage %
Consultation précoce	22 cas	48
Consultation tardive	24 cas	52

## 2- Mode évolutif :

### 2.1. Aspect clinique de la lésion initiale :

Dans notre série, l'aspect clinique de l'hémangiome cutané lors de sa découverte, était sous forme de papule érythémateuse chez 65% des cas, halo érythémateux dans 15% des cas, zone bleutée dans 11% des cas et dans 9% était sous forme de télangiectasies.

**Tableau IV: Répartition selon l'aspect clinique de la lésion initiale**

Aspect	Nombre de cas	Pourcentage
papule érythémateuse	30	65
halo érythémateux	7	15
zone bleutée	5	11
télangiectasies	4	9

### 2.2. Evolution :

Chez tous nos malades, l'évolution a été marquée par une augmentation progressive de la taille de l'hémangiome dans les jours ayant suivi sa découverte.

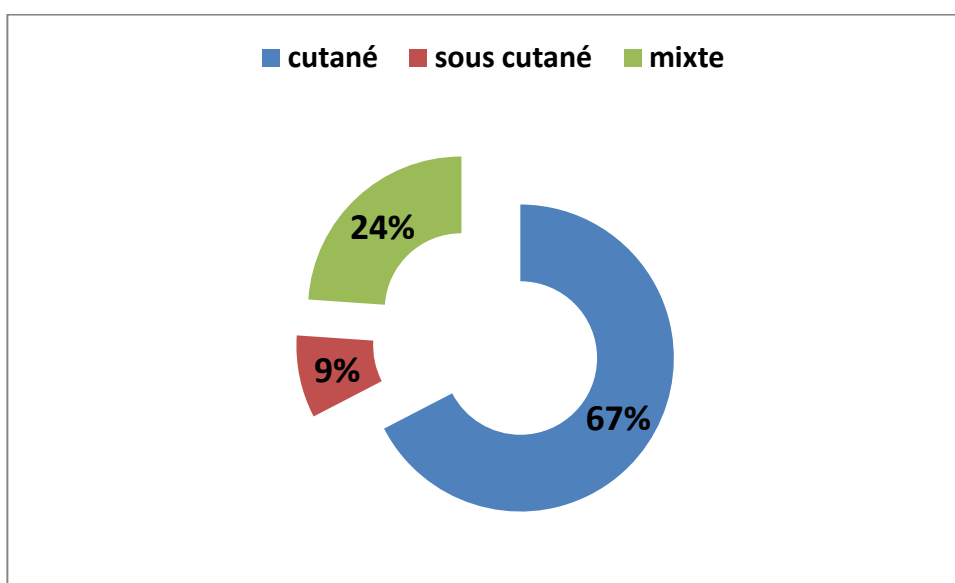
## 3- Présentation clinique:

### 3.1. Type clinique :

- Dans notre série, trois aspects cliniques d'hémangiomes ont été distingués. (Tableau V)
- 67% des lésions avaient un aspect cutané. (Figure 5)

**Tableau V : Répartition selon l'aspect clinique de l'hémangiome**

Type	Nombre de cas	Pourcentage %
Cutané	31	67
Sous cutané	4	9
mixte	11	24



**Figure 5 : Répartition selon l'aspect clinique de l'hémangiome**

**3.2. Nombre :**

- L'hémangiome cutané infantile était unique chez 42 cas soit 91%.
- Seulement 4 cas (9%) avaient un nombre multiple de lésions réparties de la façon suivante :
  - 2 cas avaient 2 lésions séparées alors que 2 autres cas avaient 3 lésions séparées.

Le tableau VI représente la répartition des cas selon le nombre de lésions.

**Tableau VI : Répartition selon le nombre de lésions**

Nombre	Unique	Multiple
Nombre de cas	42	4
Pourcentage %	91	9

**3.3. Taille :**

- ✓ La taille des hémangiomes dans notre série était très variable, allant de 0,5 cm à 10 cm. (Tableau VII)
- ✓ 24 cas soit 52% avaient une taille inférieure ou égale à 3 cm.

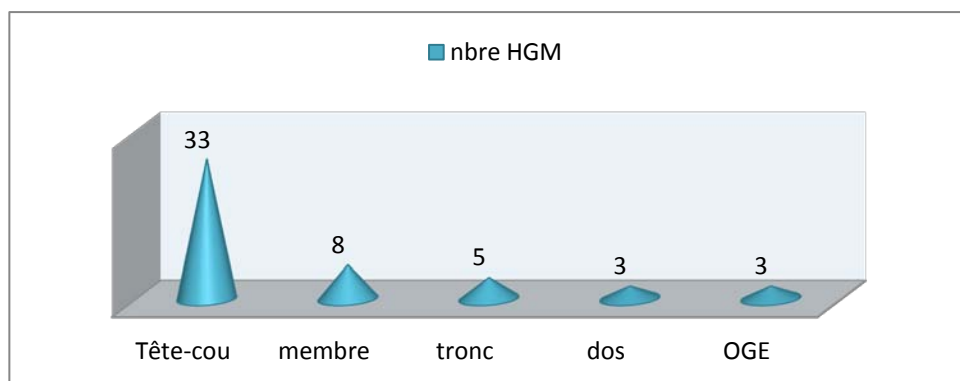
**Tableau VII: Répartition selon la taille des lésions**

Taille	Nombre de cas	Pourcentage %
≤ 3 cm	24	52
> 3 cm	22	48

**3.4. Topographie :**

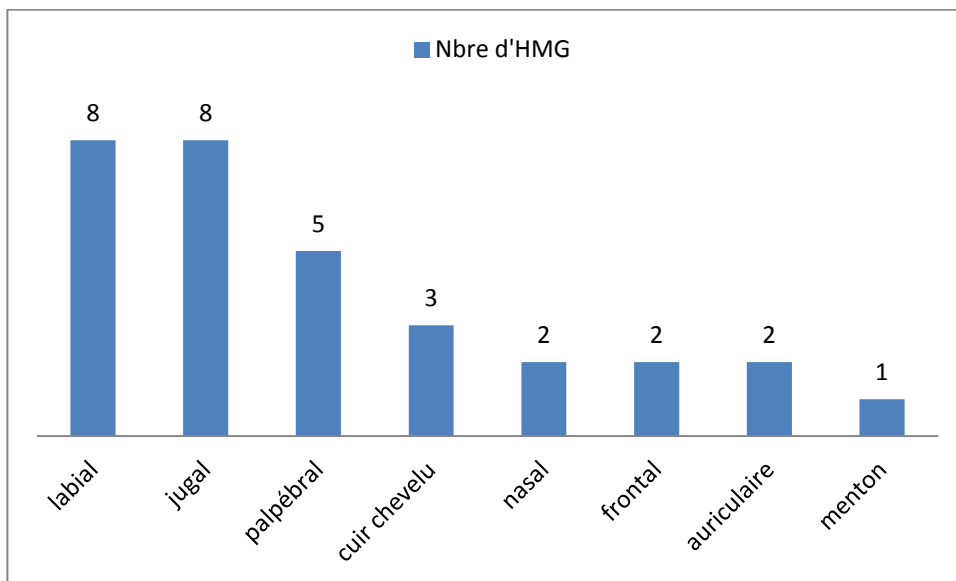
Nous avons dénombré 52 hémangiomes cutanés chez les 46 cas.

Les lésions siégeaient en majorité au niveau cervico-facial 33/52 (63,4%). (Figure 6)



**Figure 6 : Répartition en fonction de la localisation corporelle**

La figure 7 résume la répartition faciale des hémangiomes



**Figure 7: Répartition en fonction de la localisation faciale.**

La forme multifocale associant une localisation cutanée et extra cutanée a été retrouvée chez 3 de nos malades, soit 6,5%.

### **III. Complications :**

#### **1- Complications locales :**

##### **1.1. Ulcération :**

Elle était présente chez 8 cas (17%). Le tableau 8 résume les caractéristiques des patients ayant l'HMG ulcéré.

**Tableau VIII : Caractéristiques des patients ayant l'HMG ulcéré**

	Age	sexe	Siège de l'HMG	Type de l'HMG
1	6 mois	F	Grande lèvre	cutané
2	3 mois	M	périnée	cutané
3	3 mois	M	jambe	cutané
4	4 mois	F	Avant bras	cutané
5	9 mois	F	joue	cutané
6	3 ans	M	cuisse	cutané
7	1 mois	F	joue	cutané
8	2 mois	F	Bas dos	mixte

**1.2. Surinfection :**

Parmi les 8 hémangiomes ulcérés, 3 se sont compliqués de surinfection. Il s'agit de 2 hémangiomes de localisation génitale et un de localisation jugale.

**1.3. Nécrose :**

La nécrose a été notée chez 2 cas soit 4%. Le tableau 9 résume les caractéristiques des patients ayant l'HMG compliqué de nécrose.

**Tableau IX : Caractéristiques des patients ayant l'HGM nécrosé**

	Age	sexe	Siège de l'HMG	Type de l'HMG
1	4 mois	F	Avant bras	cutané
2	14 mois	F	épaule	mixte

**1.4. Saignement :**

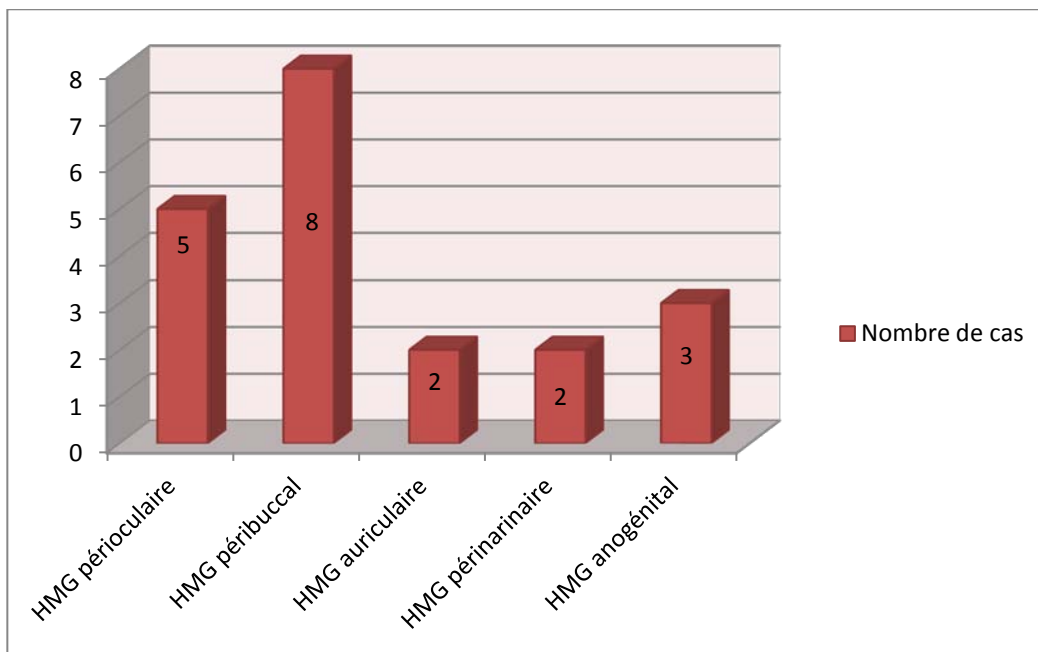
Le saignement a été noté chez tous les hémangiomes compliqués d'ulcération ou de nécrose. Cela avait concerné 10 malades soit 21,7%.

## 2- Complications générales :

Aucun malade n'avait présenté des manifestations cliniques orientant vers une complication générale soit une insuffisance cardiaque ou un trouble d'hémostase.

## IV. Formes graves :

### 1- Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel :



**Figure 8 : Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel**

#### 1.1. Hémangiome labial :

Parmi les 8 cas ayant une localisation labiale, 5 cas ont présenté des troubles de la succion et de prise de biberon.

#### 1.2. Hémangiome péri-oculaire :

Dans notre série, aucun impact fonctionnel visuel n'a été enregistré, d'après l'interrogatoire chez 3 cas et l'examen ophtalmologique chez 2 cas.

#### 1.3. Hémangiome auriculaire :

Une extension de l'HMG dans la partie antérieure du CAE a été objectivée lors d'un examen ORL chez un enfant porteur d'un HGM auriculaire sans retentissement fonctionnel objectif.

**1.4. Hémangiome ano-génital :**

Une gêne à la miction et à la défécation a été retrouvée chez 2 cas porteurs d'un HMG de localisation ano-génitale compliqué d'ulcération et de surinfection.

**1.5. Hémangiome péri-narinaire :**

Aucun retentissement fonctionnel n'a été objectivé chez nos malades porteurs d'un HMG péri-narinaire.

**2- Les formes mettant en jeu le pronostic esthétique :**

Cela avait concerné 12 enfants (26%). 8 HI étaient situés sur le visage (6 jugaux, 2 frontaux), 3 sur le cuir chevelu, et 1 au niveau sous mammaire chez un enfant de sexe féminin.

**3- Les formes mettant en jeu le pronostic vital :**

**3.1. Syndrome de Kasabach Merritt :**

Aucun cas de ce syndrome n'a été individualisé dans notre série.

**3.2. Forme miliaire disséminée :**

Aucun malade n'avait présenté cette forme.

**3.3. Hémangiome cutané associé à une localisation viscérale :**

- ✓ Une localisation viscérale associée à l'hémangiome cutané a été objectivée chez 3 cas.
- ✓ Il s'agissait d'une localisation hépatique découverte à l'occasion d'une échographie abdominale faite dans le cadre de bilan d'extension chez 2 cas, et d'une localisation laryngée sans expression clinique retrouvée chez un cas porteur d'un volumineux hémangiome cutané labial.

## **V. Anomalies associées :**

3 malades présentaient des anomalies morphologiques extra cutanées soit 6,5%. (Tableau 10)

**Tableau X: Répartition selon le type d'anomalies associées**

Type d'anomalie	Nombre de cas	Pourcentage %
Localisation laryngée d'HMG	1	2,2
Localisation hépatique de l'HMG	2	4,3

## **VI. Bilan complémentaire :**

### **1- Bilan diagnostic :**

#### **1.1. Diagnostic clinique :**

Dans notre série, le diagnostic de l'hémangiome cutané était clinique chez 44 cas soit (96%)

#### **1.2. Bilan radiologique :**

##### **1.2.1. Echographie/ Echo-doppler :**

2 patients ont bénéficié d'une Echo-doppler soit 4% des cas. Elle avait l'intérêt de :

- Confirmer le diagnostic d'hémangiome cutané infantile.
- Eliminer le diagnostic différentiel (MAV)

##### **1.2.2. TDM/IRM :**

Le recours à une TDM ou IRM n'a pas été nécessaire chez aucun de nos malades

#### **1.3. Bilan histologique :**

Aucun hémangiome n'a été biopsié afin d'apporter le diagnostic positif.

### **2- Bilan d'extension :**

#### **2.1. Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale, pratiquée chez 17 patients, était pathologique dans 2 cas. Elle a montré une localisation hépatique de l'hémangiome.

**2.2. Echographie transfontanellaire :**

10 enfants ont bénéficié d'une ETF, qui s'est révélée normale.

**2.3. Autres :**

**2.3.1. Examen ophtalmologique :**

L'examen ophtalmologique était pratiqué chez 2 cas ayant un HGM palpébral, qui s'est avéré normal.

**2.3.2. Endoscopie ORL :**

2 malades présentant un volumineux HGM labial ont bénéficié d'une endoscopie ORL, qui a montré une localisation laryngée chez 1 cas.

**3- Bilan de retentissement :**

**3.1. Hémogramme :**

- L'hémogramme a été réalisé chez 5 malades (10%) ,3 malades avaient une surinfection de leur hémangiome et 2 présentaient une nécrose, objectivant une anémie hypochrome microcytaire chez 2 cas.

**3.2. Etude de l'hémostase :**

Le bilan d'hémostase a été pratiqué chez 2 patients présentant une nécrose de leur hémangiome. Il s'est avéré normal.

**VII. Profil thérapeutique :**

**1- Prise en charge thérapeutique :**

**1.1. Traitement antérieur :**

Les bêtabloquants ont été instaurés en première intention chez 37 cas ; soit (80%) des patients, alors que 9 (20%) autres ont été préalablement traités.

En ce qui concerne la corticothérapie première, 5 patients ont bénéficié d'une corticothérapie orale, La dose et la durée moyenne de traitement n'ont pas pu être précisées en raison qu'il a été débuté en dehors de notre centre.

Deux patients ont bénéficiés d'une chirurgie première : Un hémangiome du bras et de l'avant bras présentant des phénomènes de nécrose. Le geste avait consisté en l'excision des zones nécrotiques.

Deux patients ont eu un traitement simultané par corticoïdes et bêtabloquants. Puis après vérification de l'efficacité de ce dernier, la corticothérapie a été arrêtée. Aucun des enfants n'avaient reçu d'interféron, de vincristine ou de traitement par Laser.

#### **1.2. Evaluation avant et pendant le traitement :**

- Une anamnèse et un examen physique minutieux ont été réalisés chez tous les malades pour écarter toute pathologie cardiaque ou broncho-pulmonaire contre indiquant cette molécule avant l'administration de la première dose de traitement.
- Un bilan cardiologique avec réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échographie cardiaque a été réalisé uniquement chez 20 malades soit 43%, par manque de moyens chez les autres. Il s'est révélé normal.

#### **1.3. Protocole thérapeutique :**

Les patients ont tous reçu un traitement par bêtabloquant (propranolol), par voie orale. L'institution du traitement s'est faite à domicile. Les doses administrées débutaient à 1mg/kg/J et atteignaient au maximum 3 mg/kg/J, et étaient réparties en deux ou trois prises. Le traitement a été régulièrement ajusté au poids des patients.

#### **1.4. Indication thérapeutique :**

Le traitement a été indiqué devant :

##### **1.4.1. Localisation problématique :**

Parmi 46 patients, 18 patients (39%) ont bénéficié du traitement pour une localisation problématique (Tableau 11) :

**Tableau XI : Répartition selon les localisations problématiques**

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage %
Palpébrale	5	11
Labiale	8	17
Auriculaire	2	4
Nasale	2	4
Ano-génitale	1	2

**1.4.2. Risque esthétique majeur:**

12 malades (26%) avaient un risque esthétique majeur de part la localisation de l'hémangiome : 8 étaient situés sur le visage, 3 sur le cuir chevelu et 1 au niveau sous mammaire chez un enfant de sexe féminin.

**1.4.3. 1-4-3 Complication locale :**

Cela avait concerné 10 enfants (22%) :

- 8 enfants présentaient des ulcérations douloureuses de leur hémangiome dont trois se sont compliqués de surinfection, et deux autres avaient leur hémangiome compliqué de nécrose.

**1.4.4. Hémangiomes segmentaire volumineux du thorax et des extrémités :**

Cela avait concerné 6 cas soit (13%), répartis de la façon suivante : 2 localisations cervicales, 3 au niveau des membres, et 1 localisation dorsale.

Le tableau 12 représente la répartition des malades selon l'indication thérapeutique.

**Tableau XII: Répartition des malades selon l'indication thérapeutique**

Indication thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage %
Localisation problématique	18	39
Risque esthétique majeur	12	26
Complication locale	10	22
Hémangiome segmentaire volumineux du thorax et des extrémités	6	13

## **2- Résultats thérapeutiques :**

Le traitement par propranolol a été administré sur une période moyenne de 6 mois (3mois à 15 mois).

L'âge médian à l'arrêt du traitement était de 16,6 mois (4 mois-87 mois). Le traitement est dû arrêter précocement chez un cas à l'âge de 4 mois pour une intolérance au traitement

### **2.1 Effets communs sur tous les hémangiomes :**

#### **2.1.1 Couleur :**

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

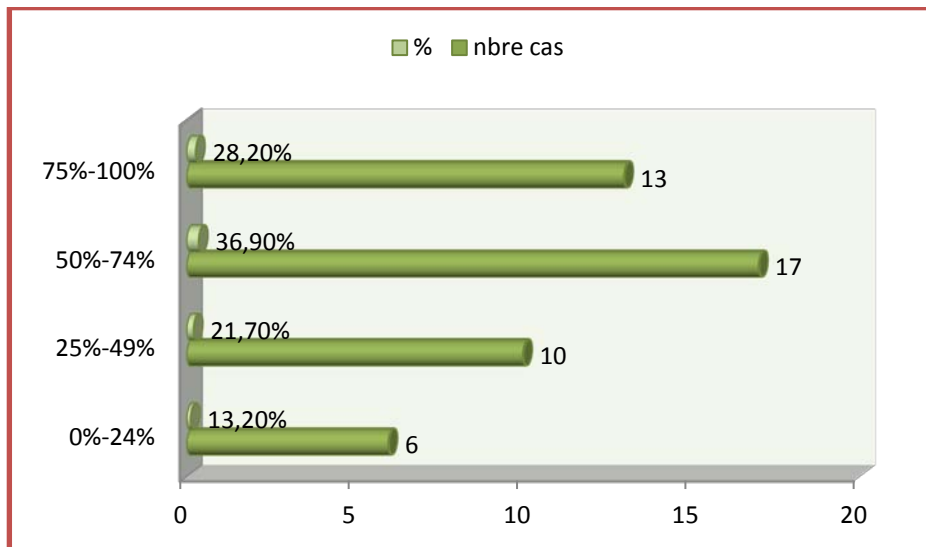
Cette variation colorimétrique a été la première modification de la lésion observée, apparaissant dès la première semaine.

#### **2.1.2 Volume :**

42 patients sur 46 ont présenté une diminution du volume de leur lésion dans une proportion variable (figure 9).

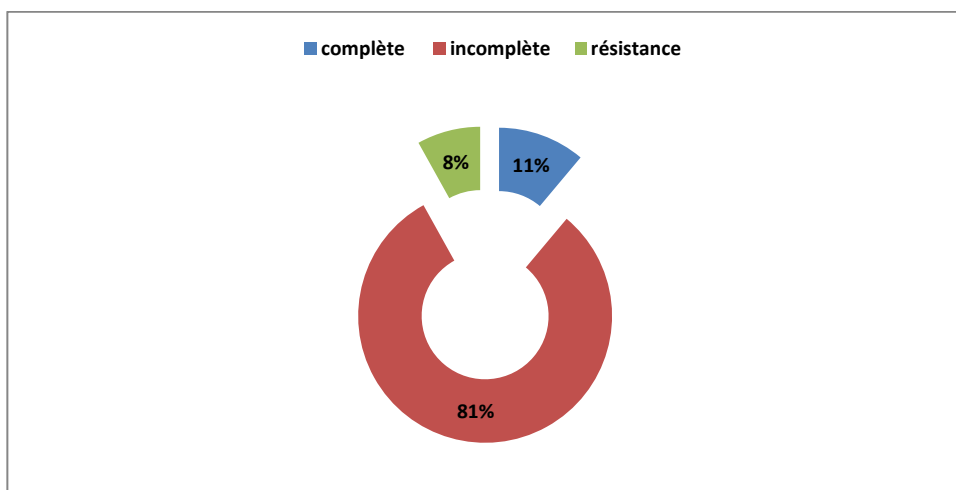
Nous avons obtenu un taux de régression supérieur à 50% dans 65,2% des cas.

Le début de ramollissement des lésions a été observé à partir d'un mois de traitement en moyenne (15J-55J)



**Figure 9** : Répartition des patients selon le % de diminution du volume de l'hémangiome

La réponse au traitement était complète soit une réduction de la taille de l'hémangiome à 100% chez 5 cas (11%) tandis que chez 4 patients aucune amélioration n'a été notée soit (8%) de cas de résistance au traitement. La figure 10 représente la répartition des cas selon le type de réponse au traitement.



**Figure 10** : répartition des cas selon le type de réponse au traitement

## 2.2 Effets sur les hémangiomes avec complication locale :

La totalité des hémangiomes infantiles compliqués ont guéri sous bêtabloquants sans récurrence à l'arrêt du traitement.

Toutes les ulcérations étaient rétablies au bout d'un mois de traitement en moyenne (15 jours–2mois).

## 2.3 Effets sur les hémangiomes avec impact fonctionnel :

Les troubles de la succion et de prise de biberon observés chez 5 enfants se sont amendés au cours du traitement, permettant une bonne croissance staturo–pondérale.

La gêne à la miction et à la défécation retrouvée chez 2 cas s'est résolue après cicatrisation de leur hémangiome ulcéré.



**Figure 11** : Hémangiome labial ulcéré

a– J0 du traitement

b– J2 du traitement



**Figure 12** : Hémangiome labial

a- J0 du traitement

b- J7 du traitement

c- J15 du traitement

d- 2 mois du traitement



**Figure 13** : Hémangiome labial

a- J0 du traitement

b- 1 mois du traitement

c- 2 mois du traitement

d- 3 mois du traitement



**Figure 14** : Hémangiome jugal nécrosé

a-J7 du traitement

b-J15 du traitement

c-2 mois du traitement

d-5 mois du traitement



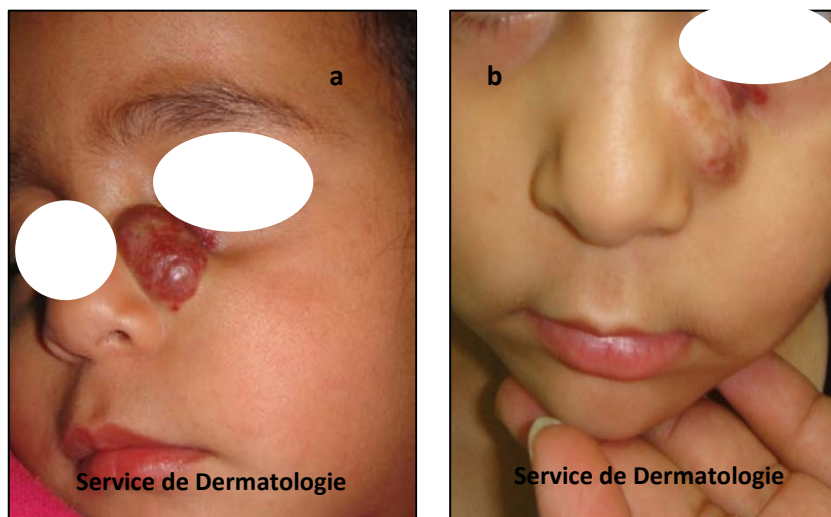
**Figure 15** : Hémangiome labial traité simultanément par corticoïdes et bêtabloquants

a-5 J post propranolol

b-6 semaines post propranolol

c-5 mois post propranolol

d-2 mois post propranolol et 5 mois post corticoïdes



**Figure 16** : Hémangiome latéro- nasal

a- J0 du traitement

b- 7 mois du traitement



**Figure 17** : Hémangiome jugal mixte

a- J0 du traitement

b- 12 mois du traitement

## 2.4 Analyse univariée :

Dans ce travail, nous avons cherché à déterminer les facteurs influençant la réponse thérapeutique.

### 2.4.1 – L'âge d'introduction du traitement :

Le pourcentage de diminution de la taille de l'hémangiome au cours du traitement était de 75% chez le groupe d'enfants ayant débuté le traitement avant l'âge de 6 mois, avec une minimale de recul de 50% et une maximale de 100%, contre 40% de recul chez le groupe d'enfants traité au delà de 6 mois, avec une minimale de 0% et une maximale de 90%. La différence est statistiquement significative. (Tableau XIII)

**Tableau XIII : La réponse thérapeutique selon l'âge d'introduction du traitement**

Age	Médiane	Minimale	Maximale	P
Age ≤ 6mois	75%	50%	100%	P < 0,001
Age > 6mois	40%	0%	90%	

### 2.4.2 Sexe :

La réponse thérapeutique observée chez les enfants de sexe féminin était de 60%, avec des extrêmes de (0%–100%), versus 55% chez les enfants de sexe masculin avec des extrêmes de (0%–91%). Il n'ya pas de différence statistiquement significative  $P > 0,05$ . (Tableau XIV)

**Tableau XIV : La réponse thérapeutique selon le sexe**

sexe	Médiane	Minimale	Maximale	P
Féminin	60%	0%	100%	P > 0,05 NS
Masculin	55%	0%	91%	

#### 2.4.3 : La localisation corporelle de l'HMG :

Les hémangiomes localisés au niveau de la sphère faciale, avaient une médiane de recul de 64% avec une minimale de 0% et une maximale de 100%, contre 42% de recul observé chez les hémangiomes de localisation extra faciale. La différence est statistiquement significative  $P < 0,02$ . (Tableau XV)

**Tableau XV : La réponse thérapeutique selon la localisation corporelle de l'HGM**

localisation	Médiane	Minimale	Maximale	P
face	64%	0%	100%	P<0,02
autre	42%	0%	75%	

#### 2.4.4 : La taille :

La réponse thérapeutique observée chez les enfants porteurs d'hémangiomes de petite taille était de 75%, avec des extrêmes de (33%-100%), versus 38% chez les enfants porteurs d'hémangiomes de taille >3cm avec des extrêmes de (0%-91%). La différence est statistiquement significative  $P < 0,001$ . (Tableau XVI)

**Tableau XVI : La réponse thérapeutique selon la taille de l'HMG**

taille	Médiane	Minimale	Maximale	P
≤3cm	75%	33%	100%	P<0,001.
>3cm	38%	0%	91%	

#### 2.4.5 : Le type clinique de l'HMG :

Le pourcentage de diminution de la taille de l'hémangiome au cours du traitement était de 46% chez le groupe d'enfants porteurs d'hémangiomes avec une composante profonde, avec une minimale de recul de 0% et une maximale de 91%, contre 60% de recul chez le groupe d'enfants

porteurs d'hémangiomes sans une composante profonde, avec une minimale de réduction de 0 % et une maximale de 100%. Il n'ya pas de différence statistiquement significative  $P > 0,05$ .

**Tableau XVII : La réponse thérapeutique selon le type de l'HGM.**

type	Médiane	Minimale	Maximale	P
cutané	60%	0%	100%	$P > 0,05$
profond	46%	0%	91%	NS

Au terme de cette analyse, nous avons retenu comme facteurs influençant la réponse thérapeutique :

- L'Age d'introduction du traitement
- La localisation corporelle.
- La taille de l'hémangiome.

### **VIII. Tolérance-effets secondaires :**

3patients (6%) ont présenté des effets secondaires suite au traitement par bêtabloquants.

1 cas de toux asthmatiforme : Cet épisode est survenu 3 mois après l'introduction du traitement. Il a été considéré comme révélation d'un asthme.

1 cas d'accélération de transit.

1 cas d'hypotension artérielle asymptomatique.

Ces derniers ont été transitoires à l'instauration du traitement ou hors de l'augmentation des doses et n'ont pas nécessité de modification du traitement. Seul l'enfant ayant révélé un asthme a dû arrêter le traitement.

Le tableau 18 représente les caractéristiques des enfants ayant manifesté une intolérance au traitement :

**Tableau XVIII : caractéristiques des patients avec intolérance au traitement**

Sexe	Age	Dose	Nbre de prise	Délai d'apparition de l'ES
F	6 mois	1 mg /kg/j	2	1 mois
M	1 mois	2mg/Kg/j	2	3mois
F	3 mois	2mg/kg/j	2	1 mois

## IX. Effet rebond :

### 1- Rebond précoce :

Le traitement a été arrêté chez 4 enfants, avant l'obtention d'un résultat satisfaisant. L'arrêt était médicalisé chez un seul cas (survenue d'une toux asthmatiforme). Les caractéristiques des patients avec un effet rebond précoce sont représentées dans le tableau 19 :

**Tableau XIX : caractéristiques des patients avec effet rebond précoce**

	Sexe	Age	Siège	Type	Durée du TTT reçu	Cause d'arrêt de TTT
1	F	4 mois	auriculaire	cutané	5mois	NP
2	F	10 mois	jugale	mixte	7mois	NP
3	F	4 mois	frontale	mixte	9mois	Indisponibilité de la molécule
4	M	1 mois	palpébrale	cutané	3mois	Intolérance au traitement

Dans les jours et semaines qui ont suivi cet arrêt, nous avons pu observer une reprise évolutive de l'hémangiome : Recoloration avec réaugmentation de volume intéressant les 4 cas soit (8,6%). 1 enfant a repris le traitement à la dose de 2mg/kg/jour pendant une durée de 4 mois. La reprise du traitement a été efficace dans ce cas d'hémangiome rétro-auriculaire, avec une diminution de volume de 50%.

## 2- Rebond tardif :

La recherche d'un effet rebond à la fin du traitement n'a pas pu être réalisée dans notre étude, car la majorité des malades ne reviennent plus en consultation à la fin du traitement.



***DISCUSSION***

## **I. Historique (1–6)**

En 2007, un nouveau-né de trois mois arrive dans le service de dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux pour un hémangiome volumineux obstruant les voies respiratoires au niveau du nez. Quelques jours après, le début du traitement par corticoïdes, l'enfant a développé une myocardiopathie liée à un surdosage du médicament. Le cardiologue met alors en route un traitement classique par bêtabloquant. Contre toute attente, Christine Léauté-Labrèze, dermatologue à Bordeaux, dans le service du Pr Alain Taieb, observe en quelques jours une atténuation de l'hémangiome, qui finit par disparaître en quelques semaines.

Peu de temps après, un deuxième bébé arrive dans le service de dermatologie pédiatrique avec un volumineux hémangiome du visage résistant aux médicaments habituels. Le Pr Taïb et son équipe décident d'essayer ce traitement par bêtabloquants. L'effet préalablement observé se reproduit. L'équipe décide alors de breveter cette découverte puis de publier les résultats sous forme d'une lettre dans le New England Journal of Medicine. (6)

## **II. Définition et classification (7)**

Les anomalies d'origine vasculaire forment un ensemble pathologique complexe. L'une des grandes difficultés de l'étude de ces malformations a longtemps été la confusion des terminologies employées. Les mêmes termes étant utilisés pour désigner des entités totalement différentes.

La classification des anomalies vasculaires a beaucoup évolué depuis 1976, date de création du premier groupe de travail instauré par Mulliken et Young. Ce groupe se réunit depuis cette date tous les deux ans et comporte une participation multidisciplinaire issue de tous les continents. En 1982, Mulliken a proposé une classification basée sur des données évolutives, histologiques et hémodynamiques. Elle différencie deux grands groupes : les hémangiomes immatures et les malformations vasculaires matures (8). Elle exclut les anomalies vasculaires profondes, les anomalies cardiaques et les kystes osseux anévrysmaux. En 1990, lors d'un congrès à Amsterdam sur les anomalies vasculaires, l'idée de créer un groupe de réflexion sur les malformations

vasculaires superficielles fut évoquée. Deux années plus tard, fût crée l'International Society for the Study of Vascular Anomalies ou ISSVA. Cette société savante a pour but d'améliorer la communication entre les différents thérapeutes et de promouvoir la recherche dans tous les domaines concernant ces anomalies vasculaires (dermatologie, génétique, radiologie interventionnelle, chirurgie reconstructrice...).

En 1996, lors d'un congrès à Rome, l'ISSVA a élaboré une classification simplifiée des anomalies vasculaires, Cette classification est basée sur des caractéristiques cliniques, radiologiques, hémodynamiques et histologiques (9). Elle individualise deux groupes de lésions vasculaires : Les tumeurs vasculaires et les malformations vasculaires (tableau I).

**Tableau I : Classification des tumeurs et malformations vasculaires (1996 ISSVA)**

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

Les tumeurs vasculaires sont caractérisées par l'hyperplasie cellulaire et par l'implication possible de certains facteurs d'angiogenèse bFGF et le VEGF (10). La plus fréquente des tumeurs vasculaire est l'hémangiome infantile (tableau II). (11)

**Tableau II : Les divers hémangiomes**

Type	Caractéristiques	Age de survenue	Evolution
Hémangiome infantile	Spécifique du nourrisson, fréquent, unique et multiple	Naissance ou peu après	En 3 phases : prolifération, régression, séquelle
Hémangiome congénital type RICH	Pleinement développé in utéro, rare, superficiel, unique	Naissance	Régression en 1 an environ
Hémangiome congénital type NICH	Pleinement développé in utéro, rare, superficiel, unique	Naissance	Persiste indéfiniment
Hémangiome en touffes	Superficiel, unique ou multiple	A tout âge, mais plutôt infantile	Persiste le plus souvent, peut régresser, peut se compliquer de syndrome de Kasabach–Merritt
Hémangioendothéliomes Kaposiformes	Superficiel ou viscéral, unique, mais peut être multifocal	A tout âge, mais plutôt infantile	Persiste le plus souvent, peut régresser, peut se compliquer de syndrome de Kasabach–Merritt

Les malformations vasculaires regroupent des lésions où existent des anomalies de la morphogenèse vasculaire. Les vaisseaux sont dysplasiques sans véritable prolifération cellulaire. Les anomalies sont structurales et le turn-over cellulaire endothélial est normal. Ces malformations sont classées en fonction des caractéristiques histologiques et hémodynamiques. On distingue les malformations à flux lent qui, selon les vaisseaux altérés de manière prédominante, sont de type capillaire, veineux ou lymphatique et les malformations à flux rapide qui sont les malformations artérioveineuses (tableau III). (11)

**Tableau III : Les principales malformations vasculaire et leur caractère distinctifs.**

Type	Aspect clinique	Siège	Aspect histologique	Aspect radiologique
Malformation capillaire	Macule rouge de forme, taille et intensité variables (angiome plan)	Cutané ou muqueux	Capillaires dilatés gorgés de sang	Peu évident : discret blush en IRM si forme épaissie
Malformation veineuse	Nappes ou masses plus ou moins bleues	Ubiquitaire, cutané muqueux, viscéral	Veines altérées aux parois irrégulièrement tapissées de cellules musculaires lisses	En IRM : sur séquence T2 hypersignal net ; et sur séquence T1 après injection de gadolinium prise de contraste nette
Malformation lymphatique	Nappes de vésicules fragiles claires ou noires, masses molles sous une peau normale ou bleutée transilluminable	Cutané ou muqueux et formes viscérales infiltrantes	Dilatations vasculaires à paroi le plus souvent fines, vides de sang	En IRM hypersignal sur les séquences T2, et peu ou pas de prise de contraste après injection de gadolinium
Malformation artérioveineuse	Plaque rose ou rouge s'aggravant peu à peu Masse chaude battante Veine dilatées avec Thrill palpable	Cutané ou muqueux, ou viscéral (cerveau, moelle, poumon, foie, etc)	Fistules artérioveineuses (connexions directes entre artères et veines, artérioles et veinules) et capillarogenèse associée	En IRM sur les séquences T1 et T2 hyposignaux noirs serpigneux, témoins des vaisseaux à flux rapide (artères afférentes au nidus et veines de drainage)

Les implications thérapeutiques de cette classification sont multiples :

- ✓ distinguer les malformations avec un potentiel involutif comme les hémangiomes infantiles et certaines malformations lymphatiques.
- ✓ guider la réalisation des examens complémentaires pour affiner le diagnostic et rechercher d'autres localisations dans les formes syndromique.

- ✓ orienter le choix parmi les différents moyens thérapeutiques disponibles : corticothérapie, sclérothérapie, radiologie interventionnelle ou chirurgie d'exérèse.

### **III. Histologie :**

#### **1 – Description histologique :**

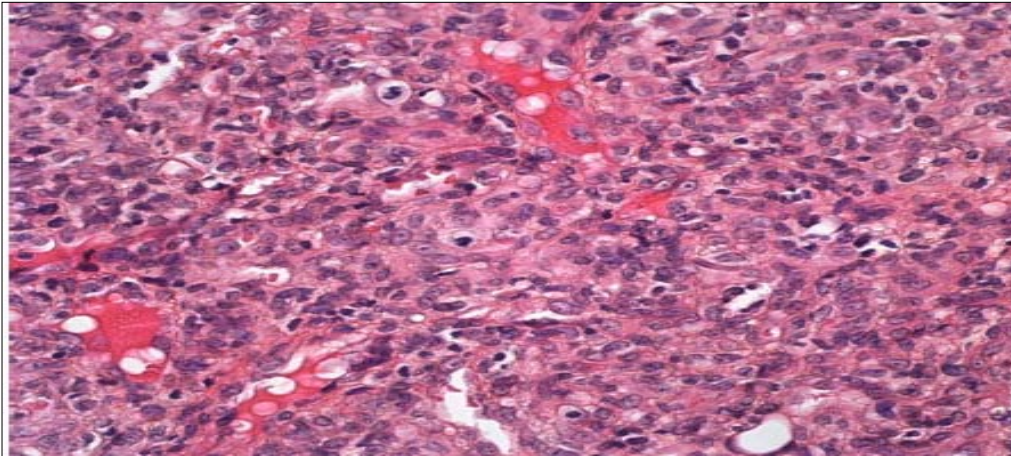
L'aspect histologique des hémangiomes varie en fonction des différentes phases de son évolution.

Ce sont des tumeurs vasculaires constituées en phase de prolifération par des nids cellulaires denses de cellules endothéliales et péricytaires. La coloration des fibres de réticuline montre que ces amas cellulaires sont faits de capillaires aux lumières souvent virtuelles, juxtaposés entre eux et séparés par des cloisons conjonctives minces, d'où le terme histologique d'hémangiome capillaire. Les lésions se développent en général dans le derme et l'hypoderme, expliquant les aspects cliniques différents : tubéreux, mixte et profond. (12)

Trois phases caractéristiques se succèdent (13) :

##### **1.1. La phase de croissance :**

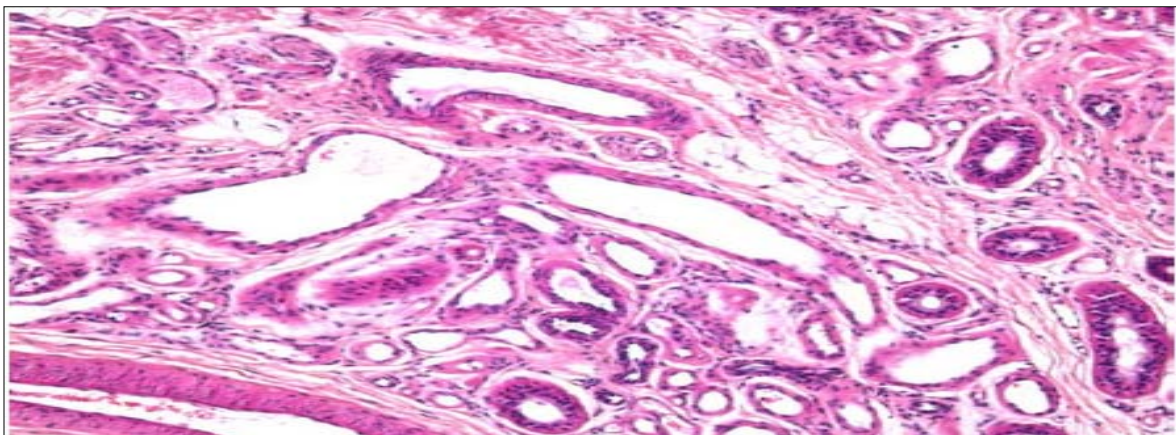
Histologiquement très cellulaire (Figure 1). On observe un tissu vasculaire immature constitué de cellules disposées en nappe et de cavités vasculaires mal visibles, parfois virtuelles, pouvant passer totalement inaperçues sur certaines zones. Les cellules interstitielles ont souvent un noyau volumineux, parfois en mitose. On observe de nombreux mastocytes. Une invasion péri neurale peut être observée.



**Figure 1** : Hémangiome infantile à la phase de croissance. (13)

**1.2. Phase d'état et de stabilisation :**

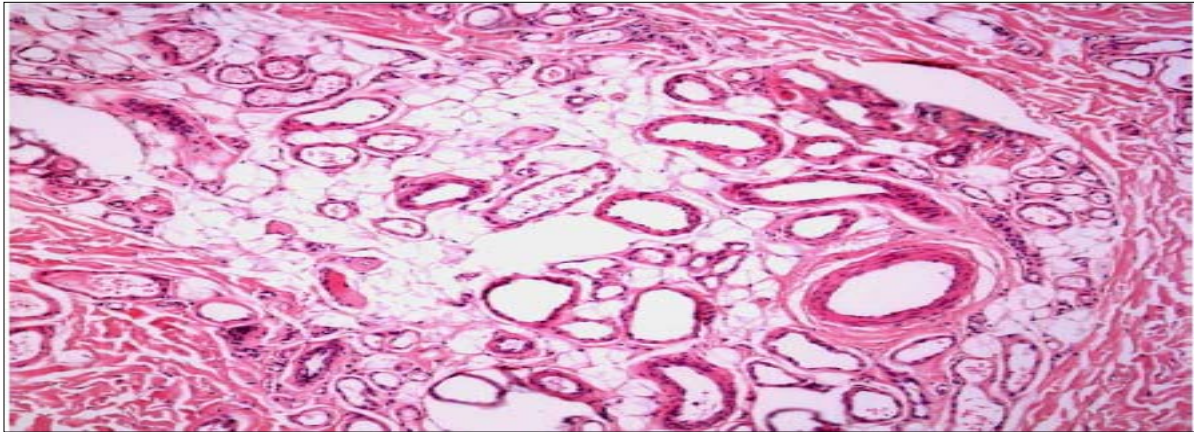
Elle est plus différenciée, lobulée, centrée par des artérioles et veinules de drainage et est constituée par des capillaires bien différenciés à lumière visible et endothélium aplati. A ce stade il n'y a plus de cellules interstitielles (Figure 2).



**Figure 2** : Hémangiome infantile à la phase de stabilisation. (13)

**1.3. Phase de régression :**

La prolifération vasculaire disparaît progressivement laissant place à un tissu fibreux avec foyers de métaplasie adipeuse (Figure 3). Lorsque des capillaires persistent, ils ont une paroi souvent épaisse et hyaline.



**Figure 3 : Hémangiome infantile à un stade régressif. (13)**

Les formes superficielles ulcérées d'hémangiome peuvent être difficiles à distinguer histologiquement d'un bourgeon charnu inflammatoire exubérant où la lobulation est, cependant, en général moins marquée. De même, le granulome pyogénique a un aspect histologique superposable à celui d'un hémangiome en phase d'état. (12,14)

## **2- Immuno-histochimie (13)**

L'identification de l'angiome au stade cellulaire est difficile car la population est hétérogène : mélange de cellules endothéliales (facteur willebrand ou antigène associé au facteur VIII, CD34, CD31), de péricytes (actine musculaire lisse), de dendrocytes, de macrophages, de mastocytes. Un nouveau marqueur spécifique a récemment été identifié. Il s'agit d'une protéine impliquée dans le transport de glucose entre certains tissus et le sang (barrière hématoencéphalique, placenta), le Glut-1, exprimé par 100% des hémangiomes infantiles quel que soit leur stade évolutif. Aucune autre prolifération vasculaire ne l'exprime. Par conséquent, cet anticorps peut être très utile en cas de lésions angiomateuses difficiles à classer.

## **IV. Physiopathologie (4)**

L'origine de l'HMG ainsi que les stimuli angiogéniques modulant sa prolifération rapide et son involution ont fait l'objet de nombreuses études, aboutissant à des théories qui se complètent ou s'affrontent. (15)

### **1- Caractéristiques cellulaires de l'hémangiome infantile :**

L'hémangiome infantile est un mélange complexe de cellules comprenant une faible proportion de cellules souches multipotentes (CD133+), une majorité de cellules endothéliales immatures (CD31+), des péricytes (SMA+), des cellules dendritiques (facteur XIIIa+), des mastocytes, des cellules myéloïdes et des cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène (16). Les cellules endothéliales des hémangiomes CD31+ en phase proliférative sont issues d'un même clone (16,17). Ces cellules endothéliales expriment un phénotype particulier (18,19) :IDO, LYVE-1, GLUT-1, antigène Lewis Y (LeY), antigène FcRgII, mérosine, CCR6 et CD15.IDO et LYVE-1 sont positifs dans la phase précoce des hémangiomes infantiles, puis disparaissent au cours de la maturation en vaisseaux sanguins. GLUT-1, LeY, FcRgII et mérosine (marqueurs également exprimés par l'endothélium placentaire) sont positifs au cours des trois phases de l'hémangiome. Ces marqueurs sont absents dans les autres tumeurs et malformations vasculaires. GLUT-1 (positif in vivo et négatif en culture) est positif dans 100 % des hémangiomes infantiles.

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

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

Yu et al (20) ont montré récemment que l'hémangiome en phase proliférative contient également des cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène. La différenciation en adipocytes se fait lors de la phase d'involution, avec expression du marqueur PPAR $\gamma$ 2.

## 2- Facteurs de croissance et d'inhibition :

Les facteurs qui régulent la croissance et l'involution des hémangiomes sont encore mal connus.

Pendant la phase de croissance, deux facteurs pro-angiogéniques majeurs sont impliqués (21) :

- ✓ FGF2 ou bFGF
- ✓ VEGF

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

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

Les facteurs anti-angiogéniques sont les suivants :

- ✓ TGF  $\beta$
- ✓ l'interféron  $\beta$

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

## 3- Hypothèses physiopathologiques :

### 3.1. Origine :

Le phénomène initiateur est toujours inconnu. Deux hypothèses ont été avancées (18) :

- ✓ Une mutation somatique, dans un précurseur cellulaire endothélial, d'un gène clé de l'angiogenèse, avec colonisation du derme par ces angioblastes qui se différencient de façon aberrante. (22)

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

- ✓ Une embolisation de cellules endothéliales placentaires dans la circulation fœtale puis dans le derme (19). Cette hypothèse est soutenue par l'incidence accrue d'hémangiome infantile lorsque la mère a subi une biopsie de villosités choriales, et par l'immunophénotypage des cellules endothéliales de l'hémangiome infantile qui est comparable à celui de l'endothélium placentaire du fait de l'expression de marqueurs communs : transporteur du glucose (GLUT 1), antigène FcγRII (CD32), antigène Lewis Y (LeY) et mérosine.

Des études récentes (23,24) tendent à confirmer le rôle initiateur d'une hypoxie anténatale ou d'un stress néonatal dans la formation des hémangiomes infantiles. L'hypoxie entraînerait une activation de l'hypoxia-induced factor (HIF) par stabilisation de ses sous-unités HIF-1a et HIF-2a, à l'origine d'une surexpression de VEGF conduisant à la prolifération cellulaire endothéliale. Il a également été démontré que l'association d'hypoxie et d'estrogènes a un effet synergique sur la prolifération cellulaire endothéliale des hémangiomes.

### **3.2. Phase de croissance :**

L'hémangiome se développe par hyperplasie cellulaire : prolifération de cellules endothéliales (M1B1+) (25), probablement stimulées par les facteurs pro-angiogéniques bFGF et VEGF, les voies d'activation restent pour l'instant non élucidées.

A ce stade, l'IDO est exprimée à un taux élevé (18). Or, cette protéine qui est aussi exprimée par les tumeurs malignes, est connue pour catalyser la dégradation du tryptophane et inhiber la fonction des lymphocytes T. Certains ont donc supposé qu'elle joue un rôle pour ralentir l'involution des hémangiomes en ralentissant la réponse cytotoxique T par diminution du taux de tryptophane.

### **3.3. Phase d'involution :**

Secondairement, l'involution de l'hémangiome se fait par apoptose des cellules endothéliales (caspases positives). (26)

Deux hypothèses pourraient expliquer l'induction de cette apoptose :

- L'augmentation de l'expression de ICAM-1, marqueur de maturation de la cellule endothéliale.
- La perte de stimulation par les facteurs pro-angiogéniques tel le VEGF.

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

La découverte des cellules souches mésenchymateuses à potentiel adipogène, en nombre variable parmi les progéniteurs des cellules endothéliales des hémangiomes en prolifération, éclaire la compréhension des résidus adipeux parfois observés en fin de régression.

## **V. Etude épidémiologique :**

### **1- Age :**

L'hémangiome infantile est la tumeur bénigne la plus fréquente de l'enfant, touchant 7% à 10% des enfants à l'âge de 1 an et jusqu'à 30% des prématurés de moins de 1500g. (18,27)

Les données de notre étude montrant un âge moyen de 9,4 mois, sont proches à ceux du registre de la série chilienne ayant rapporté un âge moyen de 9,7. (28)

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

Dans la série chinoise intéressant 89 cas, l'âge moyen était de 3,56 mois. (29)

En Inde, Sondhi et Patnaik rapporte un âge médian de 5 mois, avec 64% des enfants âgés de moins de 6 mois. (30)

Dans l'étude de Bagazgoita et Torrelo, en Espagne, l'âge moyen était de 5,8 mois avec 70,4% des enfants âgés de moins de 5,8 mois. (31)

En Egypte, Zaher rapporte un âge médian de 6 mois sur une série de 24 cas. (32)

Dans la série allemande intéressant 55 enfants, 29 étaient âgés de moins de 4 mois, 17 entre 4 mois et 9 mois et 9 âgés de plus de 9 mois, avec un âge moyen de 6,4 mois. (33)

La tranche d'âge au dessus d'un an a été également retrouvée :

Dans la série Brésilienne intéressant 69 cas, l'âge moyen des patients était de 31 mois avec des extrêmes d'un mois et 19 ans. 31 cas avaient un âge supérieur à un an. (34)

**Tableau IV : Age moyen selon les auteurs**

Auteurs	Age moyen (en mois)
Xiaorong (Chine) (29)	3,56
Sondhi et Patnaik (Inde) (30)	5
Bagazgoita et Torrelo (Espagne) (31)	5,8
Zaher (Egypt) (32)	6
Schupp (Allemagne) (33)	6,4
Zegpi-Trueba (Chilie) (28)	9,7
Albuquerque (Bresil) (34)	31
Notre série	9,4

La présence de l'hémangiome à la naissance est difficile à cerner et les données de la littérature sont discordantes sur ce point (15) :

Pour Bowers, 59% des cas sont présents à la naissance. (35)

Pour Maleville, 51,8% des cas présents à la naissance. (36)

Pour Eschwege 19% sont présents à la naissance et 40% apparaissent le premier mois de vie. (37)

Pour HIDANO, 75% apparaissent après la 3ème semaine. (38)

Pour SAMET, 70,5% sont présents à la naissance. (39)

Ces différences sont dues à l'insuffisance de l'examen cutané en maternité, et à l'imprécision de l'anamnèse recueillie auprès des parents.

Dans notre série, 43% des cas avaient un hémangiome présent dès la naissance, ce qui concorde avec les données de la littérature qui oscillent entre 19% et 70,5%.

## 2- Sexe:

L'hémangiome infantile atteint le plus souvent l'enfant de sexe féminin (40), le ratio variant de 2 Filles/1Garçon à 5 Filles/1Garçon (35, 39,41). Dans notre série 74% des malades sont des filles.

Certains auteurs pensent que cette prépondérance féminine pourrait trouver une explication dans le fait que les consultations de nourrissons féminins sont plus fréquentes en raison de l'impact esthétique de l'HMG.

**Tableau V : Répartition des cas d'HMG selon le sexe**

Auteurs	Nbre de cas d'HMG	Féminin %	Masculin %
Sondhi et Patnaik (Inde) (30)	31 cas	71	29
Zegpi-Trueba (Chilie) (28)	57 cas	80,8	19,2
Zaher (Egypt) (32)	30 cas	70	30
Schupp (Allemagne) (33)	55 cas	72,7	27,3
Bagazgoita et Torrelo (Espagne) (31)	71 cas	78,9	21,1
Albuquerque (Bresil) (34)	69 cas	67	33
N. El Fekih (Tunisie) (42)	30 cas	67	33
Notre série	46 cas	74	26

## 3- Facteurs de risque (18) :

Plusieurs facteurs prédisposants ont été mis en évidence :

- Le sexe féminin
- la peau blanche : l'incidence est plus grande chez l'enfant blanc (1,7%) que chez l'enfant noir (0,6%). (15)
- la prématurité
- le petit poids de naissance

- les grossesses multiples
- l'âge maternel, plus avancé
- les biopsies de la villosité chorale
- la pré-éclampsie
- les anomalies placentaires
- le stress hypoxique.

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

**Tableau VI : Facteurs prédisposants aux hémangiomes infantiles selon les auteurs**

Auteurs	Facteurs de risques	Signification statistique
<b>Munden (43)</b>	Anomalies placentaires Prématurité Faible poids de naissance	P=0,025 P=0,016 P=0,028
<b>Chen (44)</b>	Prématurité Faible poids de naissance Sexe féminin Métrorragies du 1 <sup>er</sup> trimestre chez la mère Prise de progestérones en période conceptionnelle	P<0,001 / OR=2,22/IC à95% 1,44 à 3,41 P<0,001 / OR=3,10/IC à95% 1,87 à 5,4 P<0,001 / OR=2,06/IC à95% 1,65 à 2,58 P<0,001 / OR=1,6/IC à95% 1,56 à 1,91 P<0,001 / OR=2,11/IC à95% 1,77 à 2,51
<b>Rasul (45)</b>	Grossesse multiple Prise médicamenteuse dans la période conceptionnelle Histoire familiale positive d'hémangiome. Faible niveau de scolarité de la mère Mère engagé dans un travail manuel	OR=1,20/IC à95% 1,05à 1,36 OR=2,08/IC à95% 1,88à 2,31 OR=1,55/IC à95% 1,40à 1,72 OR=0,61 /IC à95% 0,57à 0,66 OR=1,29/IC à95% 1,12à 1,48

Dans notre série, nous avons retrouvé :

- 2 cas ont été issus d'une grossesse gémellaire.
- L'asphyxie périnatale dans un cas.

- Notion de toxémie gravidique chez la mère retrouvée chez un cas.
- 1 cas avait un petit poids de naissance.

Enfin, il ne semble pas avoir des facteurs héréditaires (15). Dans notre série, 1 cas similaire dans la fratrie a été retrouvé chez un cas et la notion de consanguinité n'a été retrouvée que chez 2 de nos patients.

## **VI. Etude clinique :**

### **1- Type clinique :**

Trois formes d'hémangiomes immatures peuvent être distinguées.

#### **1.1. L'HMG cutané :**

Il est purement cutané, constitué d'une nappe rouge d'abord lisse puis saillante, brillante, posée sur une peau saine. C'est « la fraise » du langage populaire, terme véhiculé aux XVIIIe et XIXe siècles. Né de la croyance d'Hippocrate que la mère pouvait marquer de ses envies son fœtus en gestation (Figure 4). (8)



**Figure 4 : Hémangiome cutané**

67% des lésions avaient un aspect cutané dans notre série, 66% des cas dans la série de El Fekih (42), 37% des cas dans la série de Bagazgoita et Torrelo (31), et seulement 7,3% des cas dans la série de Li-qiang (46).

### **1.2. L'HMG sous-cutané :**

Il constitue une tuméfaction, sous-cutanée, saillante, chaude mais non battante, sous une peau saine ou discrètement bleutée et/ou télangiectasique (Figure5). (40)



**Figure 5 : Hémangiome sous cutané**

Cette forme clinique est peu retrouvée dans la littérature. Elle est décrite chez 1,8% des patients de la série de Li-qiang (46), chez 7% des patients de la série de Sagi (47), et chez 9% des patients de notre série.

### **1.3. L'HMG mixte**

C'est l'aspect le plus fréquemment rencontré, associant une composante cutanée et une composante sous-cutanée. Les trois quarts des HMG évoluent sur ce mode (8). La nappe cutanée apparaît la première, la composante sous-cutanée se développe secondairement et soulève, en la débordant la zone rouge (Figure 6). (40)



**Figure 6 : Hémangiome mixte**

**Tableau VII : Fréquence de l'hémangiome mixte selon les séries**

Auteurs	Nbre de cas d'HMG	Nbre de cas d'HMG mixte	Pourcentage %
Li-qiang (46)	109	99	90,9
Zvulunov (48)	42	34	83
Bagazgoita et Torrelo (31)	71	30	42
Sondhi et Patnaik (30)	31	9	29
Notre série	46	11	24

Quel que soit le type, l'hémangiome est de consistance ferme et élastique, légèrement chaud à la palpation, mais non pulsatile et généralement indolore, sauf en cas d'ulcération. (4)

## **2- Nombre :**

L'HMG est souvent unique, parfois multiple avec en général deux ou trois éléments séparés, exceptionnellement plus (Figure 7 et 8) (8). Dans de rares cas, l'HMG cutané est profus, réalisant alors le tableau d'hémangiomatose miliaire diffuse du nouveau-né, caractérisée par des dizaines voire des centaines de petites lésions angiomasos éruptives, fréquemment associées à des localisations viscérales. (49,50)



**Figure 7** : Hémangiome multiple avec 3 éléments séparés

- a- Hémangiome jugal
- b- Hémangiome de la plante du pied
- c- Hémangiome labial



**Figure 8** : Hémangiome multiple avec 2 éléments séparés

L'hémangiome était unique chez 70,4% des cas de la série de Bagazgoita et Torrelo en Espagne (31), 77% des cas de la série tunisienne (42), 79% des cas de la série de Jianping (51) en Chine et la série chilienne (28), avait enregistré 84,2% de cas d'hémangiome unique.

Dans notre série, l'hémangiome était unique dans 91% des cas.

### **3- Taille :**

Les HMG de taille inférieure à 3 cm sont les plus fréquents (57 à 80 % des cas) (35, 37,52), mais tout peut se voir. L'HMG pouvant être de la taille d'une tête d'épingle ou gigantesque (8). Les formes étendues sont rares.

Dans notre série 52% des cas avaient une taille inférieure ou égale à 3 cm.

### **4- Localisation :**

Le siège de l'HI est ubiquitaire. La localisation cervico-céphalique est la plus fréquente, variant de 49 à 75% des cas dont une prédominance pour la face qui est touchée dans 40% des cas (53), pour des raisons qui restent toujours inconnues (53,54). Certains (55) évoquent la possibilité de points de pression, qui pourraient correspondre à des zones hypoxiques en cas de présentation céphalique lors de l'accouchement. L'atteinte des autres sites représentent plus de 20% pour le tronc, plus de 18% pour les extrémités et le périnée environ 6%. (53)

Dans notre série, 63,4% des lésions siégeaient au niveau cervico-céphalique, 15,6% au niveau du tronc et le dos, 15% au niveau des extrémités, et 6% au niveau du périnée et OGE.

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

Auteurs	Fréquences de la localisation cervico-céphalique %
Zaher (Egypt) (32)	50
Li-qiang (Chine) (46).	51
N. El Fekih (Tunisie) (42)	66
Sondhi et Patnaik (Inde) (30)	74,1
Zegpi-Trueba (Chilie) (28)	75,4
Schupp (Allemagne) (33)	76,3
Notre série	63,4

La majorité des hémangiomes sont localisés (>65%), certains sont segmentaires dans 13% des cas (S1, S2, S3 qui reproduisent la distribution du nerf trijumeau) avec un risque accru de complications et enfin plus de 5% sont multifocaux. (53)

**Tableau IX : Fréquence de la forme multifocale selon les auteurs :**

Auteurs	Fréquence de la forme multifocale %
Jianping (Chine) (51)	2,5
Zegpi-Trueba (Chilie) (28)	5,2
Notre série	6,5

## VII. Cycle évolutif:

L'HMG peut être absent ou présent à la naissance, et peut prendre dans ce cas différents aspects : télangiectasies ou petites papules érythémateuses regroupées, halo érythémateux, halo anémique, zone bleutée. (56)

Dans notre série, l'aspect clinique de l'hémangiome cutané lors de sa découverte, était sous forme de papule érythémateuse chez 65% des cas, halo érythémateux dans 15% des cas, zone bleutée dans 11% des cas et dans 9% était sous forme de télangiectasies.

La lésion initiale peut être confondue avec un nævus anémique, une malformation capillaire, une ecchymose, une tache mongoloïde, etc. Le plus souvent, elle passe inaperçue ou est considérée comme banale. L'HMG évolue ensuite dans les premiers jours ou les premières semaines de la vie (54). C'est le cas de nos malades.

C'est une lésion dynamique évoluant sur un mode triphasique. (Figure 9)

### **1- La phase de croissance :**

Elle dure au maximum trois mois (56), mais peut se prolonger jusqu'au sixième mois pour la composante cutanée ou jusqu'au huitième et dixième mois pour la composante sous-cutanée (57,58). Durant cette période évolutive :

80% des HMG doublent leur taille initiale

5 % la triplent

Moins de 5% se développent de façon dramatique mettant en jeu le pronostic vital, esthétique ou fonctionnel. (56)

### **2- La phase de stabilisation**

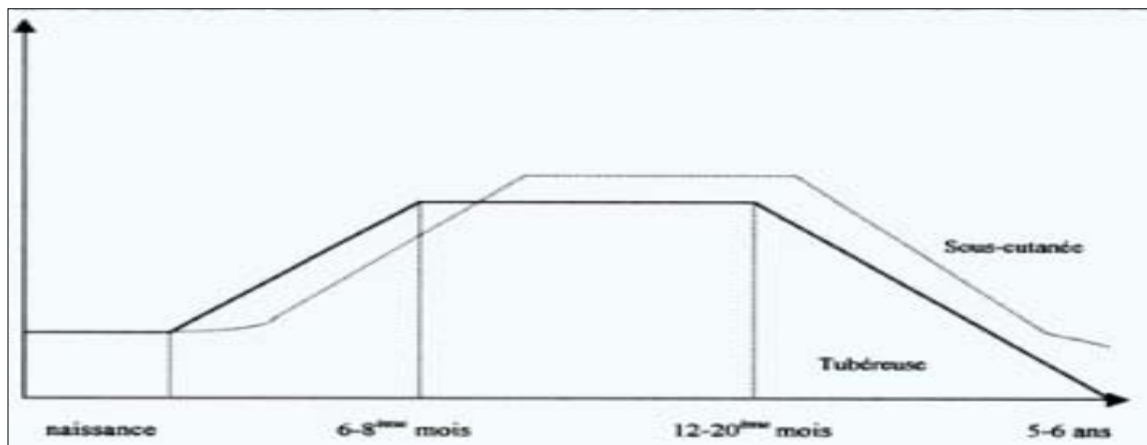
À partir du sixième au huitième mois la lésion se stabilise, quelle que soit sa taille ou son siège, jusqu'au 18<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> mois. (59)

### **3- La phase d'involution :**

Elle est lente et progressive. La composante cutanée pâlit en premier, la composante sous-cutanée s'affaissant plus lentement parfois incomplètement (57) en devenant dépressible et moins volumineuse. Cette phase résolutive dure jusqu'à l'âge de cinq à six ans (57,58). La régression totale est la règle dans près de 80 % des cas après l'âge de six ans (56,60). La régression des lésions sous-cutanées est plus lente et moins complète que celle des lésions cutanées

Dans les formes non compliquées et de volume relativement limité, les séquelles à long terme restent mineures, on pourra ainsi retrouver : (15)

- un piqueté télangiectasique pour la composante cutanée, lésion accessible à un traitement complémentaire par laser.
- une peau fripée trop lâche si la composante sous-cutanée était volumineuse.



**Figure 9 : Evolution triphasique de l'hémangiome**

## **VIII. Complications :**

L'hémangiome est une tumeur bénigne évoluant le plus souvent vers la régression spontanée sans séquelle importante. Quelquefois cette évolution se complique de façon plus ou moins grave en fonction de sa localisation ou de son importance. (61)

### **1- Les complications locales :**

#### **1.1. Nécrose :**

La nécrose d'un HMG peut être spontanée ou induite par des conduites thérapeutiques intempestives (cryothérapie, isotope radioactif, sclérothérapie), ces gestes étant pratiquement abandonnés aujourd'hui (59). Cette nécrose se manifeste par une croûte noirâtre centrée sur la lésion. Elle peut survenir sur un HMG superficiel, cutané ou mixte, mais jamais sur un HMG sous-cutané (Figure 10). Elle accélère le processus de régression de l'HMG 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 paraissent également jouer un rôle. (62,8)



**Figure 10 : Hémangiome nécrotique**

La nécrose focale a été observée chez une minorité des cas de la série de Lee et al (63) portant sur 30 cas de NICH. Dans sa série de 55 cas, Wang Y (64) rapporte un faible taux (2cas=3,6%) de nécrose.

La nécrose a été trouvée chez 4% de nos malades.

### **1.2. Ulcération :**

C'est la complication la plus fréquente (18) (16% dans une étude Américaine prospective portant sur 1058 patients) (53). Elle survient souvent vers 2-3 mois, mais parfois dès la période néonatale.

Elle est fréquente pour certaines localisations (région centro-faciale et périnée) et pour certains types d'hémangiomes : hémangiome télangiectasique du siège et des organes génitaux, hémangiome en croissance rapide néonatale et à épiderme rouge luisant et aminci, hémangiome segmentaire facial (Figure 11). En principe, les hémangiomes profonds sans composante rouge superficielle ne s'ulcèrent pas.



**Figure 11 : Hémangiome ulcéré**

Les signes annonciateurs sont des macules noirâtres en surface de zones rouge. L'ulcération est très douloureuse, à l'air libre comme au contact, ce qui rend pénible le moment des pansements malgré l'administration d'antalgiques. Elle peut se compliquer de surinfection et d'hémorragie. (51)

**Tableau X : Fréquence des ulcérations au cours des hémangiomes selon les auteurs**

Auteurs	Nbre de cas d'HMG	Nbre de cas d'ulcération	Pourcentage %
Jianping (51)	630	25	3,96
Bagazgoita et Torrelo (31)	71	8	11,3
Sagi (47)	99	20	20,2
Zaher (32)	30	9	30
Notre série	46	8	17

### **1.3. Surinfection :**

Elle est souvent une complication de l'ulcération mais elle peut parfois survenir de façon isolée en particulier au niveau des régions anales ou périorales. Elle se manifeste par un écoulement purulent provenant de l'ulcération, parfois par une cellulite périlésionnelle. (8, 60,65)



**Figure 12 : Hémangiome ulcéré et surinfecté**

En Tunisie, Benhamouda (66) a décrit cette complication chez un cas d'hémangiome de la face, qui a bien évolué sous antibiothérapie. De même Pasqual (67) a rapporté un cas d'hémangiomatose hépatique diffuse compliquée d'infection.

Dans notre série, nous avons trouvé 3 cas d'hémangiomes compliqués de surinfection.

### **1.4. Saignement :**

C'est une complication peu fréquente qui se manifeste habituellement sous la forme d'un saignement en nappe d'un HMG ulcéré, rarement à la suite du traumatisme d'un HMG intact (62). Généralement, il n'y a pas de risque hémorragique majeur car la composante hémodynamique de l'HMG est de type capillaire. (57)

Ainsi, la fréquence est variable selon les séries. Elle est de 50% pour Zaher (32), de 3% pour Sagi (47).



Le saignement a été trouvé chez 21,7% de nos malades.

## 2- Les complications générales :

### 2.1. Insuffisance cardiaque :

Elle complique le plus souvent un HMG hépatique (44), mais peut survenir en présence d'un HMG cutané volumineux ou d'HMG multiples. Dans ces cas, l'hémodétournement peut rompre l'équilibre hémodynamique du patient, entraînant une insuffisance cardiaque à haut débit avec cardiomégalie comme lors d'un shunt artérioveineux (60). Dans ce cas, le traitement combat d'une part la défaillance cardiaque (restriction liquidienne, diurétique, digitalique) et d'autre part l'évolutivité de l'HMG (corticothérapie). (8,69)

L'insuffisance cardiaque et l'hypoxie associée sont des facteurs d'hypotrophie sévère, hypotrophie qui peut être majorée par une corticothérapie prolongée. En cas d'échec thérapeutique, le pronostic est sombre et le décès peut survenir. (61)

Sur une série de 105 cas, Sharma (70) rapporte un taux de 0,95% des cas d'HMG compliqués d'insuffisance cardiaque congestive.

Dotan (71), rapporte son expérience avec un seul cas d'insuffisance cardiaque induite par une hémangiomatose néonatale diffuse . Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin âgé de 11 semaines, présentant un retard de croissance avec des symptômes d'insuffisance cardiaque, chez qui de multiples hémangiomes ont été retrouvés au niveau cutané et hépatique.

Dans notre série nous n'avons pas noté de cas d'HMG compliqué d'insuffisance cardiaque.

### 2.2. Thrombopénie :

Elle se voit au cours du syndrome de kasabach-Meritt qui est une forme particulièrement grave d'HMG qui sera plus détailler dans le chapitre des formes graves.

En Portugal, Gonçalves (72) a décrit l'apparition d'insuffisance cardiaque et de syndrome Kasabach - Merrit (thrombocytopénie, anémie) qui ont spontanément régressé chez un garçon de 4ans porteur d'un hémangiome hépatique infantile.

La thrombocytopénie et l'insuffisance cardiaque étaient aussi les complications objectivées chez un cas d'hémangiome congénital cervical chez un nouveau-née de sexe féminin rapporté par Weitz (73).

Dans notre série, nous n'avons pas enregistré de cas de trouble d'hémostase.

## **IX. Les formes graves :**

L'HMG est une tumeur qui, bien que bénigne, peut entraîner un préjudice fonctionnel ou esthétique, et un risque vital en fonction de sa localisation et/ou de son volume. (61)

### **1- Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel :**

#### **1.1. : L'hémangiome périoculaire :**

C'est surtout dans sa localisation palpébrale supérieure que l'HMG peut menacer la fonction visuelle (Figure 13). (57, 74,75)

- ✓ une obstruction, même de très courte durée, au cours du premier mois de vie de l'enfant peut provoquer des anomalies de l'axe visuel au niveau du système nerveux central avec un risque d'amblyopie irréversible.
- ✓ un strabisme peut accompagner l'amblyopie ou être causé par l'HMG lui-même. (8, 58,68)
- ✓ l'HMG peut, par effet de masse, provoquer une déformation de la cornée, et engendrer un trouble de la réfraction unilatéral (astigmatisme, myopie) parfois définitif. (8,60)
- ✓ Le prolongement intraorbitaire et rétrobulbaire d'un HMG superficiel peut refouler le globe oculaire, infiltrer et altérer la fonction des muscles oculomoteurs, comprimer le nerf optique et entraîner une cécité. Certains auteurs ont décrit l'association d'un HMG périorbitaire à un HMG irien. (76)
- ✓ Devant un HGM palpébral, la surveillance ophtalmologique est donc indispensable. L'obstruction de l'axe pupillaire justifie une intervention thérapeutique.



**Figure 13 : Hémangiome sous cutané périoculaire**

Ainsi, Millischer-Bellaiche et al (77) 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 8cas, intra-orbitaire dans 13 cas, extra-conique dans 9 cas et intra-conique dans 4cas.

Picard et Coll (78), ont décrit la présence d'un strabisme divergent et d'un trouble de la réfraction avec un astigmatisme oblique d'au mois 4 dioptrie, chez un nourrisson de 5mois porteur d'un volumineux HMG intra-orbitaire.

Seulement 12,5% des cas avaient un examen ophtalmologique normal, dans la série de Momtchilova et Coll (79), intéressant 55 enfants présentant un HMG orbito-palpébral.

Dans notre série, aucun impact fonctionnel visuel n'a été enregistré, d'après l'interrogatoire chez 3 cas et l'examen ophtalmologique chez 2 cas

### **1.2. L'hémangiome péribuccal :**

Les HMG labiaux et péribuccaux peuvent avoir, par effet de masse, un retentissement grave sur l'articulé dentaire. (8)

La localisation labiale supérieure est la plus fréquente. Elle représente l'HMG (tapir) qui peut effacer et allonger le philtrum médian, entraînant un trouble de la succion (Figure14).



**Figure 14 : Hémangiome tapir**

Les ulcérations sont précoces et fréquentes, ce qui accélère sa régression spontanée mais laisse une marque cicatricielle mutilante. (80)

L'HMG de la lèvre inférieure a par effet de pesanteur, une tendance particulière à l'étirer, la rendant hypotonique. L'atteinte labiale inférieure doit susciter un examen ORL et un examen stomatologique, surtout en cas d'atteinte cutanée d'un HMG sous-glottique (57,59). En absence de symptomatologie respiratoire, la surveillance est essentiellement clinique, mais l'exploitation par radiographie cervicale standard en expiration ou fibroscopie, et une tomодensitométrie s'imposent en cas de doute. (61)

Thomas et al (81), ont rapporté leur expérience avec 4 enfants porteurs d'hémangiomes du visage avec une participation péri-orale, chez qui ils ont observé des difficultés d'alimentation coïncidente avec des périodes de retard de croissance, due à des déficiences sensorielles orales.

Dans notre série, 5 cas porteurs d'un hémangiome labial ont présenté des troubles de la succion et de prise de biberon, dont un cas avait une localisation laryngée asymptomatique associée.

### **1.3. L'hémangiome auriculaire :**

L'HMG peut ici obstruer le conduit auditif externe, entraînant alors une otite externe avec suppuration chronique. Les formes bilatérales peuvent retentir sur la fonction auditive et gêner l'acquisition du langage. (7)

Les cas rapportés dans la littérature, d'HMG du CAE intéressent surtout le sujet âgé.

Dans notre série, une extension de l'HGM dans la partie antérieure du CAE a été objectivée lors d'un examen ORL chez un enfant porteur d'un HGM auriculaire sans retentissement fonctionnel objectif.

L'HMG du pavillon de l'oreille régresse normalement sans séquelle, mais peut quelques fois provoquer une nécrose du cartilage. (61)

### **1.4. L'hémangiome du rocher :**

L'HMG du conduit auditif interne peut s'étendre à l'angle pontocérébelleux. La symptomatologie évoque celle d'un schwannome vestibulaire avec une surdité progressive, plus rarement brusque, associée à des troubles de l'équilibre. L'atteinte faciale est variable (61). Ceci a été rapporté par Shaida (82) dans son étude portant sur un cas d'HMG du conduit auditif interne.

L'HMG du ganglion géniculé est révélé par une paralysie faciale, le plus souvent progressive, parfois brutale et régressive.

De façon exceptionnelle, l'atteinte peut siéger au niveau des deuxième et troisième portions du nerf facial. La symptomatologie est alors une paralysie faciale progressive ou à type de vertige, faisant évoquer une maladie de Menière. (61)

### **1.5. L'hémangiome périnarinaire :**

Un HMG volumineux périnarinaire peut entraîner une obstruction nasale avec une gêne respiratoire, et peut menacer les structures narinaires sous-jacentes lors d'un épisode de nécrose. (68)

Dans le cas d'HMG nasal rapporté par Picard et al (78), l'hémangiome envahissait la totalité de l'aile narinaire gauche et s'étendait dans la région jugale gauche en comblant le sillon



naso-génien gauche. La lésion entraînait par effet de masse une déviation complète de la columelle du côté droit. Une exérèse précoce a été indiquée pour 3 raisons : fonctionnelle (gène respiratoire), esthétique et psychologique.

Dans notre série, aucun retentissement fonctionnel n'a été objectivé chez nos malades porteurs d'HGM péri-narinaire.

#### **1.6. L'hémangiome des fosses nasales (61)**

Les HMG peuvent atteindre les muqueuses buccale et pharyngée. L'atteinte nasale est le plus souvent localisée à la partie antéro-inférieure du septum, ainsi accessible aux traumatismes. On les retrouve moins fréquemment dans le sinus maxillaire, où ils peuvent être confondus avec de tissu de granulation ou des pseudotumeurs inflammatoires.

Aucun cas d'hémangiomes des fosses nasales n'a été retrouvé dans notre série.

#### **1.7. L'hémangiome anogénital (61)**

Dans cette localisation, l'ulcération et la surinfection sont très fréquentes (Figure 15).

Dans les formes limitées en dehors des zones orificielles, les soins locaux et le nursing fréquent sont suffisants. Les formes périméatiques et péri anales peuvent gêner la miction et la défécation, et sont souvent associées à des phénomènes hémorragiques locaux.



**Figure 15 : Hémangiome anal**

Dans notre série une gêne à la miction et à la défécation a été retrouvée chez 2 cas porteurs d' un HGM de localisation ano-génitale compliqué d'ulcération et de surinfection.

## **2- Les formes mettant en jeu le pronostic esthétique :**

### **2.1. L'hémangiome cyrano :**

Atteignant la pointe du nez, sa caractéristique anatomique est sa composante sous-cutanée (83). La possibilité de nécrose locale avec destruction du cartilage, des structures nasales et déformations de la pointe du nez fait envisager son traitement chirurgical avant sa régression, à l'âge de deux à trois ans. (8,83)

Une destruction du cartilage nasale mettant en jeu le pronostic esthétique a été rapportée par Wright et al (84) chez 3 patients atteints d'hémangiomes segmentaires du visage impliquant le nez.

### **2.2. L'hémangiome du thorax :**

Chez la petite fille, l'atteinte sous-cutanée peut comprimer l'ébauche mammaire et perturber son développement ultérieur (8), entraînant ainsi des asymétries thoraciques et /ou mammaires. Pour les mêmes raisons, la chirurgie est contre-indiquée.

Dans notre série nous avons trouvé un cas d'hémangiome localisé au niveau sous mammaire chez un enfant de sexe féminin.

### **2.3. L'hémangiome parotidien (61) :**

Cliniquement, il se présente sous la forme d'une masse unilatérale, fluctuante, mobile, non douloureuse, de petite taille à la naissance, qui va rapidement augmenter de volume. L'HMG est généralement intraglandulaire, respectant la capsule, sans envahir les tissus sous-cutanés adjacents ni la peau. Il régresse à partir de l'âge de 18 mois pour disparaître vers six à huit ans. Quelques cas de paralysie faciale ont été rapportés. Il peut s'associer à un HMG cutané ou entrer dans le cadre du syndrome kasabach-Merrit.

Aucun hémangiome n'avait une localisation parotidienne dans notre série.

#### **2.4. L'hémangiome du cuir chevelu :**

L'existence d'un HMG sur une fontanelle n'accroît pas le risque de localisation intracrânienne. Tout bilan systématique est donc inutile. L'HMG du cuir chevelu peut entraîner une alopecie circonscrite cicatricielle. (8,58)

Une étude brésilienne (85) a rapporté le cas d'une femme de 30 ans, qui présente un volumineux HMG du cuir chevelu, dont l'évolution a été marquée par une augmentation progressive du volume conduisant à une énorme asymétrie crânio-faciale, avec une alopecie étendue intéressant la zone de la lésion, ce qui a retenti de manière significative sur les activités quotidiennes de la patiente, qui est devenue isolée de la vie sociale.

Dans notre série, l'HMG du cuir chevelu a été trouvé chez 3 cas.

#### **2.5. L'hémangiome profus du visage (57)**

En dehors des localisations périforificielles, les formes profuses peuvent laisser des séquelles esthétiques majeures, qui seront détaillées dans le chapitre traitement chirurgical.

Cela avait concerné 8 cas dans notre série. Il s'agissait de 6 hémangiomes jugaux et 2 frontaux.

### **3- Les formes mettant en jeu le pronostic vital :**

#### **3.1. Syndrome de kasabach-Meritt :**

Ce syndrome rare, individualisé en 1940, constitue une urgence dermatopédiatrique grevée autrefois d'une lourde mortalité (8,86). En l'absence de traitement, 70% des cas évoluant vers la régression et la thrombose, mais 30% conduisent au décès par complication régionale ou syndrome hémorragique par consommation.

La physiopathologie du SKM est encore mal comprise et se situe au carrefour des interrelations complexes entre cellules endothéliales (cellules normales, anormales, très immatures) et plaquettes sanguines. (87)

Le SKM est une entité spécifique du nourrisson.

Ce syndrome associe un HMG en phase de croissance brutale et des manifestations purpuriques diffuses avec une thrombopénie sévère souvent inférieure à 10000 plaquettes/MM. L'HMG est le plus souvent de grande taille mais des lésions inférieures à 5 cm ont été décrites. Il évolue typiquement en trois stades (87) :

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

L'existence de télangiectasie en surface, de veinules sous-cutanées et la notion d'évolution explosive orientent le diagnostic. (8)

La thrombopénie du SKM est secondaire à la séquestration puis à la destruction des plaquettes au sein de la masse. Il s'agit donc d'une consommation intra lésionnelle de plaquettes avec peu ou pas de coagulation plasmatique et de fibrinolyse.

Le SKM ne survient pas sur un HMG immature classique, mais sur un hémangioendothéliome kaposiforme ou un angiome en touffe. En cas de suspicion d'un SKM, un bilan hématologique immédiat s'impose, avec :

- ✓ hémoglobine, hématocrite
- ✓ décompte plaquettaire
- ✓ frottis sanguin (schistocytes)
- ✓ TP
- ✓ fibrinogène.
- ✓ PDF
- ✓ Facteur II, V, VII (facultatif)
- ✓ échographie abdominale pour éliminer un HMG hépatique.

Plusieurs cas de (SKM) sont rapportés dans la littérature (Tableau XI) :

**Tableau XI : Les cas d' SKM rapportés dans la littérature**

Auteurs	Age	Sexe	Siège	Mensuration	Symptomatologie
Arunachalam (88)	1 jour	Masculin	Bras droit	8cm/10cm	Tâches purpurique Hématome sous cutané D-Dimère positif PLQ : 10000 élément/mm <sup>3</sup>
Arunachalam (88)	4 jours	Masculin	Paroi thoracique	7cm/6cm	Ictère D-Dimère positif PLQ : 45000 élément/mm <sup>3</sup>
Kumar (89)	1 mois	Masculin	Cuisse	circonférence périphérique : 32,5 cm	Pâleur Anémie sévère : Hb : 7,6 g/dl Thrombocytopénie non corrigé malgré plusieurs transfusions. PLQ : 19000 élément/mm <sup>3</sup>
Nakib (90)	40jours	Féminin	abdominale	12cm/8cm/6cm	Extension rapide de l'hémangiome vers le pelvis, fesse et membre inférieur Anémie sévère Thrombocytopénie avec coagulopathie de consommation
Mahmoudi (91)	2 jours	Masculin	cuisse	NP	Une thrombopénie TP diminué Taux de TCA allongé

Dans notre série aucun cas de ce syndrome n'a été noté.

### **3.2. Forme miliaire disséminée :**

Ici, il existe de nombreux HMG cutanés de petites tailles allant de 2mm à 2 cm de diamètre (8, 49,50). Ces hémangiomes cutanés sont souvent associés à des hémangiomes viscéraux dont la localisation la plus fréquente est le foie. A ce niveau, les hémangiomes montrent histologiquement des fistules artérioveineuses. L'enfant pouvant parfois présenter un tableau d'insuffisance cardiaque sévère nécessitant une prise en charge hospitalière. L'évolution naturelle de ces hémangiomes hépatiques est parallèle à celle des hémangiomes cutanés. Le diagnostic différentiel entre malformations artérioveineuse hépatique et hémangiome est facile lorsqu'il existe des lésions cutanées. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de lésions nécessaires pour parler d'hémangiomes multiples, de même que pour poser l'indication d'une échographie hépatique. L'examen clinique complet de l'enfant à la recherche de signes d'insuffisance cardiaque, d'une hépatomégalie et la pratique d'une échographie abdominale et d'un doppler s'imposent. Si le nombre d'hémangiomes cutanés est supérieur à cinq ; l'existence d'hémangiomes hépatiques peut être associée à une hypothyroïdie acquise sévère (92,93) qu'il faut dépister et traiter. Celle-ci est due à une augmentation de l'activité iodothyronine désionase et /ou une sécrétion d'un facteur TSH-like. L'hypothyroïdie régresse avec l'involution de l'hémangiome hépatique.

Luyer et al (94), ont rapporté l'observation d'un nourrisson de 14 mois atteint d'une angiomatose néonatale diffuse sévère, associé à une localisation hépatique qui a été suspectée devant le tableau clinique d'insuffisance cardiaque (dyspnée, tachycardie, hépatomégalie) et qui a été confirmé par l'échographie abdominale. Les données de l'écho-cardiographie, ont mis en évidence les signes d'insuffisance cardiaque : une dilatation des quatres cavités, un hyperdébit et surtout une HTAP

### **3.3. Hémangiome volumineux extensif :**

Il peut entraîner une insuffisance cardiaque par hémodétournement. (40)

### **3.4. Hémangiome cutané associé à une localisation viscérale :**

#### **3.4.1. Hémangiome sous-glottique ou un hémangiome de la filière laryngotrachéale.**

C'est une entité rare, mais c'est la cause la plus fréquente de dyspnée laryngée du nourrisson (95,96). Il doit être recherché en cas d'HMG cutané volumineux de la lèvre inférieure, de la joue et de la face antérieure du cou. Les symptômes tels qu'une toux sèche ou rauque, un stridor, une dyspnée, un tirage, une difficulté à téter doivent conduire à la réalisation d'une radiographie standard du larynx, d'une laryngoscopie directe suivie d'une trachéoscopie. (96)

L'urgence thérapeutique peut dans les cas extrêmes conduire à la pose d'une sonde endotrachéale, voire à une trachéotomie.

Sur une série de 100 cas porteurs d'HMG parotidien, dont 21% ont été localisés à proximité de la région sous glottique, Greene (97) a rapporté 7% de cas ayant nécessité une trachéotomie et 3% avaient des signes d'insuffisance cardiaque congestive.

Dans notre série, une localisation laryngée asymptomatique a été retrouvée chez un cas porteur d'un hémangiome labial.

#### **3.4.2. HMG hépatique :**

Le plus souvent associé à une forme cutanée, il est suspecté en présence de signes d'insuffisance cardiaque (54,98). L'échographie confirme le diagnostic. Le scanner et l'IRM ne sont pas indispensables.

Une localisation hépatique associée a été retrouvée chez 2 de nos malades, sans retentissement clinique objectif.

#### **3.4.3. Les autres localisations :**

Les autres localisations sont extrêmement rares et se retrouvent par ordre de fréquence au niveau du poumon, de l'appareil urogénital et du système nerveux central. (41)

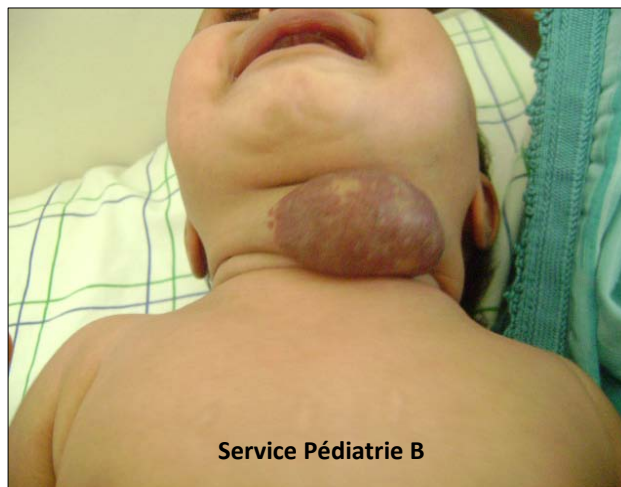
## **X. Les anomalies associées (99)**

La plupart des hémangiomes reste localisée sur la peau et ne nécessite aucun bilan viscéral. Néanmoins, certaines localisations s'accompagnent d'une extension muqueuse parfois symptomatique.

Divers anomalies avaient été rapportées de façon épisodique. Deux syndromes sont aujourd'hui identifiés : PHACES et PELVIS.

### **1- Hémangiomes cervico-faciaux :**

Les hémangiomes cervico-faciaux ayant une distribution (en barbe) peuvent s'accompagner d'une extension sous glottique et des voies aériennes supérieures. Dans la série d'ORLOW (100), sur 27 enfants présentant un hémangiome (en barbe), 37% avaient une extension muqueuse et 3% ont nécessité une trachéotomie.



**Figure 15 : Hémangiome cervical**

Dans notre série, une localisation laryngée asymptomatique a été retrouvée chez un cas porteur d'un hémangiome labial.

## **2- Hémangiomes périorbitaires :**

Les hémangiomes périorbitaires (77,101) peuvent s'accompagner d'une extension extra-ou intraorbitaire objectivée par une IRM. L'atteinte intraorbitaire est extra conique ou intraconique lorsque la masse angiomateuse franchit les muscles oculomoteurs. Il ne semble pas exister de corrélation entre le caractère actif exophytique rouge de l'hémangiome cutané et l'extension orbitaire. L'importance de l'envahissement palpébral ne constitue pas non plus un facteur prédictif de l'extension intraorbitaire.

## **3- Hémangiome multiples :**

Le tableau classique d'hémangiomes multiples (98) est celui d'un bébé coccinelle. Ces hémangiomes cutanés sont souvent associés à une localisation viscérale et notamment un HMG hépatique. Les investigations et le suivi régulier sont nécessaires (8,40).

## **4- Hémangiomes périnéaux :**

Les hémangiomes périnéaux (102) peuvent être associés à des anomalies rectales ou génitales. Dans cette localisation, un examen clinique permet de les dépister (hémiclitoris, absence de petite lèvre, atrophie des grandes lèvres, absence de canal anal, anus vestibulaire). Elles ne pourront être traitées qu'après régression de l'hémangiome.

## **5- Hémangiomes sacrés :**

Les hémangiomes sacrés (103,104) étendus cutanés et sous cutanés peuvent être associés à des anomalies intraspinales occultes. La recherche de signes cliniques neurologiques tels qu'une faiblesse des membres inférieurs ou des troubles vésico-urinaires s'impose. L'hémangiome dit capillaire est rarement isolé et souvent associé à un lipome sacré, une fossette ou une hypertrichose localisée. L'IRM permet de détecter ces anomalies parfois occultes comme un lipome, une diastématomyélie ou une moelle attachée. Le diagnostic précoce permet une prise en charge neurochirurgicale évitant l'apparition d'un déficit neurologique.

## 6- Malformations vasculaires :

Les malformations vasculaires peuvent être associées à des hémangiomes infantiles (105). Une malformation capillaire ou une cutis marmorata telangiectica peuvent coexister dans un même territoire ou à distance l'un de l'autre. Il s'agit d'une association ou d'une coïncidence qui est rare, mais possible.

## 7- Syndrome de PHACES :

L'acronyme anglais **PHACES**, créé en 1996 par Frieden (106), à partir de 2 cas personnels et de 41 cas colligés dans la littérature, il regroupe les anomalies suivantes :

- ✓ Anomalies de la fosse Postérieure
- ✓ Hémangiome facial
- ✓ Anomalies Artérielles intra et extra-crâniennes
- ✓ Anomalies Cardiaques congénitales et Coarctation aortique.
- ✓ Anomalies oculaires.
- ✓ Anomalies Sternales et ventrales.

70% des enfants ont une seule atteinte extra-cutanée. (107)

Les anomalies neurologiques intracrâniennes accompagnent dans plus de  $\frac{3}{4}$  des cas des hémangiomes en plaques couvrant l'aire fronto-palpébrale supérieure S1+S4. (107)

Les anomalies cardiaques et aortiques seraient plus particulièrement associées aux hémangiomes S3 avec présence de raphé ou fossette médiane supra ombilicale et anomalies sternales.

La fréquence du syndrome PHACES est encore imprécise.

Dans une étude prospective multicentrique conduite aux USA sur 1096 enfants porteurs d'hémangiomes (108) : 20% des hémangiomes segmentaires du visage étaient associés à un syndrome PHACES et 80% de ces cas étaient des filles.

Le syndrome de Dandy Walker et les malformations du cervelet sont les anomalies cérébrales les plus fréquentes. Ainsi dans l'étude rapportée par Reese et al (109), intéressant 9 cas

d'enfants porteurs d'hémangiome facial associé à des anomalies de la fosse cérébrale postérieure, le syndrome de Dandy Walker a été retrouvé chez 5 cas, soit 55% des cas, suivi de l'hypoplasie cérébelleuse retrouvée chez 4 cas associée un kyste arachnoïdien chez un cas.

Les atteintes vasculaires cérébrales sont congénitales ou acquises et elles sont évolutives dans le temps dans 90% des cas. Elle peuvent entraîner parfois dès la période néonatale et parfois des années après la naissance, un accident vasculaire ischémique cérébrale, une hémiparésie, une convulsion, un déficit neurologique persistant moteur et cognitif, ou migraine sévère, tandis que s'installent des zones cérébrales d'infarctus du fait d'une artérite occlusive progressive, des sténoses et tortuosités artérielles, des anévrysmes et un aspect radiologique de Moya-Moya.

Le nouveau né atteint du syndrome PHACES est souvent neurologiquement asymptomatique, mais pas toujours. Drolet (110), rapporte 5 cas d'ischémie artérielle cérébrale aiguë symptomatique avec séquelles neurologiques advenues entre 3 et 6 semaines de vie chez 4 enfants et à 4 mois chez le cinquième, alors que ces accidents sont très rares en période néonatale.

Tout nouveau-né porteur d'un hémangiome facial étendu et segmentaire (particulièrement s'il est de localisation S1, S4, S3) doit avoir outre l'examen clinique diverses exploitations (Tableau XII) :

- ✓ IRM cérébrale.
- ✓ échographie cardiaque et des gros vaisseaux.
- ✓ examen ophtalmologique.
- ✓ échographie abdominale.

**Tableau XII : Le syndrome PHACES**

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

**Tableau XIII : Anomalies décrites chez les enfants présentant le syndrome de PHACE  
selon les auteurs**

Auteurs	Age	sexe	Siège de l'HMG	Anomalies associés
<b>Buzenet (111)</b>	3mois	Féminin	Hémangiome faciale étendu	Hémangiome choroïdien, associé à des anomalies pupillaires responsables d'amblyopie Coarctation de l'aorte Lésions artérielles diffuses au cathétérisme cardiaque.
<b>Monnier (112)</b>	2 ans	Féminin	Hémangiome hémifacial gauche	Agénésie complète d'une artère carotide.
<b>Aloulou et al (113)</b>	2 mois	Féminin	Hémangiome hémifacial	Coarctation de l'aorte

## 8- Syndrome PELVIS ou SACRAL :

L'acronyme anglais PELVIS regroupe les anomalies suivantes (114) :

- ✓ Hémangiomes Périnéaux
- ✓ Malformations génitales Externes
- ✓ Lipomyélomeningocèle
- ✓ Anomalies Vésico-rénales
- ✓ Anus Imperforé
- ✓ Autres marqueur cutané (Skin tag)

L'acronyme SACRAL proposé en 2007 par l'équipe bordelaise (115) est également valable :

- ✓ Spinal dysraphism
- ✓ Anogenital anomalies
- ✓ Cutaneous anomalies
- ✓ Renal and urologic anomalies.
- ✓ Angioma of Lumbosacral localisation

Un PELVIS/SACRAL syndrome doit être recherché systématiquement devant un hémangiome segmentaire concernant tout ou une partie du territoire recouvert par les langes.

De même, un tableau de dysraphie caudale associant de façon variable les anomalies osseuses et médullaires lombosacrées, anales et urogénitales doit évoquer un PELVIS/SACRAL syndrome. L'hémangiome peut être de diagnostic retardé ou difficile du fait d'un aspect réticulé atypique. La dysarthrie périnéale (organes génitaux externes, abouchement urétral, anus) est souvent cliniquement évidente mais nécessite un bilan complémentaire exhaustif urologique, gynécologique et digestif au sein d'un service de chirurgie pédiatrique. La dysarthrie spinale peut être occulte, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce pour éviter des complications neurologiques tardives : une imagerie du cône terminal médullaire doit être faite si possible par l'échographie en période néonatale (absence de soudure des arcs postérieurs vertébraux) ou par IRM après l'âge de quatre mois (116). Lacobas (117) et al ont proposé un arbre décisionnel en fonction de la localisation des hémangiomes. Ils ont ainsi défini quatre régions : lombaire, sacrée, périnéale et du membre inférieur. En fonction de la localisation, ils ont proposé un algorithme d'explorations complémentaires :

- Pour tous : réalisation d'une écho-doppler médullaire, abdominale et pelvienne.
- Pour les formes lombaires, sacrées et périnéales : réalisation d'une IRM médullaire, abdominale et pelvienne.
- Pour les atteintes des membres inférieurs : réalisation d'une angio-IRM abdomino-pelvienne et du membre atteint, plus une radio des membres inférieurs.

Les hémangiomes segmentaires représentent moins de 10% de l'ensemble des hémangiomes et la localisation périnéale est rare (moins de 10% de l'ensemble des hémangiomes). Ces 2 conjonctures expliquent le peu de cas décrit dans la littérature (53). Sur les 53 cas publiés, 75% des enfants avaient une anomalie médullaire, 32% une atteinte uro-génitale, 28,5% une malformation rénale, 11,3% une malformation artérielle, 13,2% une malformation osseuse. (117)

**Tableau XIV : Anomalies décrites chez les enfants présentant syndrome SACRAL selon les auteurs :**

Auteurs	Anomalies
<b>Frade (118)</b>	<p>Hémangiome périnéale et du membre inférieur gauche</p> <p>Grande lèvre gauche interrompue, hypoplasique et de localisation ectopique</p> <p>Anus antéposé</p> <p>Radio du rachis : déviation du sacrum à gauche avec dissociation de la 2<sup>ème</sup> vertèbre sacrée.</p> <p>IRM : moelle basse attachée avec un lipome postéro-terminal du cône</p> <p>Echo-abdominale/angio TDM abdomino-pelvienne : anomalies anatomiques vasculaires : artère fessière directement issue de l'artère iliaque externe.</p>
<b>Bourrat (116)</b>	<p>Hémangiome livedoïde de topographie médiane sur les fesses et le périnée</p> <p>Hypopigmentation lombosacrée</p> <p>Imperforation anale</p> <p>Anomalies des OGE avec ambiguïté sexuelle (micropénis, meat apical avec absence d'hypospadias, scrotome bifide, anomalies d'insertion scrotale, raphé médian.</p> <p>Sillon interfessier et sacrum déviés vers la gauche, avec asymétrie des masses musculaires fessières.</p> <p>IRM lombosacrée et pelvienne : déviation vers la gauche des 3 dernières vertèbres sacrées sans anomalies médullaires</p> <p>cystographie rétrograde : fistule rétro-urétrale sans communication.</p>

Aucune association syndromique n'a été notée dans notre série

## **XI. Bilan complémentaire :**

### **1- Bilan biologique :**

Il est demandé dans le cadre de complications suite à un hémangiome infantile. Notamment, une anémie est parfois associée et peut-être ferriprive, en rapport avec un syndrome hémorragique ou être hémolytique, en rapport avec la microangiopathie (119). Dans notre série, l'hémogramme a été réalisé chez 5 malades (10%), objectivant une anémie hypochrome microcytaire chez 2 cas.

Lors du syndrome de kasabach-Merritt, le bilan biologique met en évidence (CIVD). Une thrombopénie est constante et souvent profonde dans ce cas, avec un taux de plaquette qui peut être inférieur à 10.000 éléments/mm<sup>3</sup>. Une diminution du taux du fibrinogène, une augmentation importante des D-Dimères et des PDF. Le diagnostic de CIVD est retenu si les D-Dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation.

Le dosage du bFGF dans les urines a un intérêt pour le diagnostic en cas d'hémangiome de diagnostic difficile et le suivi en cas de traitement par l'interféron. (120)

### **2- Bilan histologique (121)**

L'indication d'une biopsie peut être controversée, notamment lors d'un syndrome de kasabach-Merritt du fait du risque hémorragique lié au geste chirurgical et du risque infectieux. Toutefois, un examen histologique combiné au marquage phénotypique (GLUT1) permet un diagnostic de certitude.

Dans notre série, aucune biopsie n'a été pratiquée.

### **3- Bilan radiologique :**

Les hémangiomes immatures superficiels sont de diagnostic clinique simple et ne nécessitent pas d'examen complémentaire. Les hémangiomes immatures profonds ou mixtes parfois explorés en imagerie, soit pour en faire le diagnostic quand la composante cutanée typique fait défaut, soit pour en faire le bilan d'extension quand ils se développent dans une région

anatomique à risque de complications ou que leur croissance peut gêner celle d'un organe voisin. Ces indications de bilan complémentaire restent rares. (122,123)

### **3.1 Radiographie :**

Elles sont le plus souvent indiquées pour apprécier les déformations du squelette facial en cas de volumineux hémangiome céphalique. (8)

### **3.2 Echographie / Echo-doppler :**

Examen rapide facile et non invasif. Toutefois, elle reste opérateur-dépendante car, les erreurs diagnostique sont courantes (confusion avec une autre malformation vasculaire).

En échographie, l'hémangiome immature se présente comme une masse tissulaire sans vaisseaux visibles. En Doppler les vaisseaux sont abondants (plus de cinq par centimètre carré) avec pic Systolique supérieur à 2 KHZ (124,125). Ces critères semblent relativement fiables pour distinguer l'hémangiome des autres tumeurs vasculaires de l'enfant (126). Au Cours du temps, la masse devient hyper-échogène et l'index de résistance (Initialement voisin de 0,5) s'élève. L'hémangiome se comporte donc comme une lésion à flux rapide en phase proliférative puis comme une lésion à flux lent en phase d'involution, pour finalement laisser un reliquat adipeux avasculaire dans les formes volumineuses involuées (127). Ces variations chronologiques pendant la progression des lésions de la phase de prolifération jusqu'à la régression ont été rapportée par Bakhach (128), dans sa série intéressant 94 hémangiomes. Il a montré que la phase proliférative se caractérise par des lésions plutôt hypoéchogènes et hypervascularisées avec un IR bas. Tandis que la phase de régression se caractérise plutôt par des formes hyperéchogènes, moins vascularisées avec un IR plus élevé.

Dans notre série, l'écho-doppler a été réalisée chez 2 de nos malades, dans un but diagnostique. Dans le cadre du bilan d'extension, une échographie abdominale a été réalisée chez 17 de nos malades, et une ETF chez 10 malades.

### **3.3 Le scanner :**

L'HI se présente comme une masse tissulaire bien limitée avec prise de contraste homogène (127), Le scanner permet de préciser la localisation tumorale, son extension et ses rapports avec les éléments anatomiques de voisinage. (129)

Dans notre série aucune TDM n'a été réalisée.

### **3.4 IRM :**

L'IRM est l'examen le plus performant : non irradiant, donnant une bonne approche du diagnostic et précisant clairement l'extension des hémangiomes volumineux au niveau de la face, de l'orbite, de la base du crâne ou du cou. Les séquences classiquement utilisées sont pondérées en T1 et T2 dans deux plans orthogonaux dépendant de la localisation de l'hémangiome. L'hémangiome est spontanément hypo à iso intense en T1 et hyperintense en T2 avec des zones d'absence de signal liées aux vaisseaux à flux rapide. En phase d'involution, la vascularisation diminue et le remplacement graisseux donne un aspect hypodense (130, 131,132). C'est aussi la sémiologie IRM reproduite dans la série de Lambot et al (133), ayant démontré que l'apport de l'IRM apparaît supérieure à l'échographie dans le cadre du bilan d'extension des hémangiomes immatures aux parties molles et surtout aux régions profondes ou leur croissance peut gêner celle d'un organe de voisinage.

Dans notre série aucune IRM n'a été réalisée.

### **3.5 Artériographie :**

L'artériographie n'est plus justifiée. Réalisée en phase proliférative, elle montre une masse hypervasculaire, bien limitée, avec une architecture lobulaire et rehaussement capillaire prolongé sans fistule artério-veineuse. Les artères nourricières sont multiples, légèrement dilatées et forment parfois un réseau équatorial à la périphérie de la lésion. De petites veines drainent chaque lobule avant de se jeter dans une veine de gros calibre (134). Au niveau du foie, l'aspect est plus variable et peut comporter des fistules artério-veineuses et porto-veineuses. (135)

### **3.6 La scintigraphie aux plaquettes marquées :**

C'est plutôt un examen de dépistage qui apporte une aide au diagnostic et à la localisation des hémangiomes. (136)

### **3.7 Autres examens :**

Peuvent être proposés au cas par cas, par exemple : la fibroscopie dans les hémangiomes de la barbe, l'exploration des fonctions visuelle est nécessaire dans les lésions palpébrales et orbitaires. (137)

Dans notre série, une endoscopie ORL a été réalisée chez 2 de nos malades présentant un volumineux hémangiome labial. Deux autres malades présentant un hémangiome palpébral ont bénéficié d'un examen ophtalmologique qui s'est avéré normal.

## **XII. Traitement :**

Les hémangiomes immatures du nouveau née et du nourrisson involuent tous spontanément en cinq à sept ans. Néanmoins, 10 % des hémangiomes prolifératifs nécessitent un traitement, le plus souvent médical, pour éviter l'apparition de graves complications ou de séquelles fonctionnelles et esthétiques. « Quel hémangiome faut-il traiter ?, quand et comment ? » sont des questions essentielles pour une prise en charge optimale de ces tumeurs bénignes de l'enfant. Ce chapitre tente de répondre à ces questions et détaille les différentes options pour le traitement des hémangiomes, en mettant le relief sur les actualités thérapeutiques concernant les hémangiomes.

### **➤ Quels hémangiomes doit-on traiter**

La plupart des hémangiomes régressent spontanément. L'abstention thérapeutique est la règle. Néanmoins, 10% des hémangiomes prolifératifs nécessitent un traitement : (18)

- ❖ hémangiomes qui mettent en jeu le pronostic vital
- ❖ hémangiomes qui menacent une fonction

- ❖ hémangiomes qui sont compliqués d'ulcération
- ❖ hémangiomes qui engendrent un préjudice esthétique majeur avec retentissement psychologique

➤ **Comment traiter les hémangiomes?**

De nombreux traitements ont été utilisés pour les hémangiomes avec une efficacité variable et des séquelles parfois importantes.

## **1 – Traitement médical**

### **1.1. La corticothérapie (138)**

Au début, son utilisation était pour corriger les thrombocytopénies associées aux anomalies vasculaires puis la découverte de l'involution de ces anomalies a amené des équipes à la prescrire même en l'absence de thrombocytopénies. Elle reste encore considérée comme le traitement de première intention pour les larges hémangiomes compliqués pour la plupart des praticiens. Son mode d'action n'est pas clair. Il semble que les corticoïdes stimulent l'apoptose (par augmentation des cytochromes b) et la libération de facteurs antiangiogéniques (en augmentant le nombre de macrophages). Ce traitement n'a aucun effet sur les facteurs antigéniques tels que J3FGF ou VEGF. Néanmoins, il diminue la quantité de PDGF-A, PDGF-B, IL-6, TGF-B1 et TGF-33.

Le dosage initial est de 2-3 mg/kg par jour de prednisolone en une seule prise le matin et pour une durée d'un mois. Dès les deux à trois premières semaines de traitement, 30 % des hémangiomes montrent une régression précoce, à savoir une diminution de la taille et un assouplissement à la palpation, 40 % une stabilisation alors que 30 % continuent à proliférer malgré les corticoïdes. En cas de réponse positive, la corticothérapie est poursuivie en diminuant mensuellement la dose (soit 1,5 mg/kg par jour le deuxième mois, 1 mg/kg par jour le troisième mois, 0,5 mg/kg par jour le quatrième mois et enfin 0,5 mg/kg un jour sur deux le cinquième

mois). Pour éviter un effet rebond à l'arrêt du traitement, une très faible dose de corticoïdes est maintenue jusqu'à ce que l'hémangiome ne prolifère plus. C'est la raison pour laquelle la durée

moyenne du traitement est de l'ordre de cinq à six mois. Bien que certains auteurs prônent une dose initiale plus importante (3–5 mg/kg par jour), il n'est pas observé d'efficacité accrue, mais un nombre plus important de complications en l'occurrence, une cardiomyopathie obstructive ou un retard staturo-pondéral à long terme. Une insuffisance surrénalienne peut survenir à la fin du traitement. Enfin, on ne connaît pas avec précision l'impact d'un tel traitement sur des cerveaux encore immatures.

Les vaccins vivants doivent être suspendus jusqu'à la dose de 1 mg/kg par jour.

En cas de contact avec des enfants atteints de varicelle, des gammaglobulines et un traitement préventif à base d'acyclovir doivent être envisagés. Quoi qu'il en soit, le dosage initial, la durée du traitement (plus ou moins six mois) et les effets secondaires potentiels des corticoïdes, effraient souvent parents et pédiatres. Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont permis de spécifier le type de complications auxquelles on peut s'attendre avec ce genre de protocole. Pendant la corticothérapie, les enfants peuvent présenter les effets secondaires suivants : faciès cushingoïde (71 %), irritabilité (29 %), chute de la courbe staturale (35 %).

Néanmoins, tous ces effets secondaires disparaissent dès la diminution du dosage. Aucun enfant n'a gardé une petite taille; ils ont tous récupéré leur courbe staturo-pondérale entre 2 et 16 semaines après l'arrêt du traitement. L'innocuité à long terme de ce traitement a poussé les médecins à le prescrire pendant la grossesse, par voie orale ou intramusculaire, à la maman ou via le cordon ombilical pour traiter de volumineux hémangiomes congénitaux faciaux diagnostiqués in utero.

Pour les hémangiomes de moins de 5 cm<sup>2</sup>, les corticoïdes peuvent être donnés par injection locale. Cela évite les effets systémiques bien que des cas de faciès cushingoïde ou même de choc anaphylactique aient été décrits dans la littérature.

Ces injections sont actives pendant quatre semaines et doivent être répétées trois à cinq fois toutes les cinq à dix semaines en utilisant une aiguille 25G.

Une localisation à risque pour ce type de traitement est la région périorbitaire puisque des cas de cécité par occlusion rétrograde de l'artère centrale de la rétine ont été décrits. La dose varie

entre 3–5 mg/kg d'acétonide de triamcinolone avec une réponse identique à celle des corticoïdes donnés par voie orale. Une atrophie dermique est décrite en cas d'injection répétée dans des hémangiomes en plaque. Ces injections étant douloureuses, l'idéal serait de pouvoir appliquer un onguent suffisamment puissant pour obtenir le même résultat que les injections locales. Le propionate de clobétasol (Dermoval®) est parfois utilisé à raison d'une application deux fois par jour pendant deux semaines et suivie d'une semaine d'arrêt pour éviter l'apparition d'une atrophie cutanée ou de télangiectasies. Deux à six sessions semblent nécessaires pour éviter une reprise de la croissance de l'hémangiome. Le recul de ces études n'est néanmoins pas suffisant pour confirmer l'efficacité de ce traitement.

### **1.2. L'interféron :**

La conception que l'IFN soit utilisé pour le traitement des hémangiomes a commencé en 1980 lorsque Brouty-Boye et Zetter rapportèrent que l'INF inhibe la migration des cellules endothéliales in vitro. Il fallait attendre 12 ans pour que Ezekowitz et al publient au New England Journal of médecine les résultats de la première étude prospective lancée en 1990 sur l'essai clinique de l'INF alpha -2a chez des patients atteints d'hémangiome immature.

Les résultats obtenus étaient très encourageants : une régression de plus de 50 % de la taille des hémangiomes pour une durée moyenne de 7,8 mois chez 18 patients.

Ce puissant antiangiogénique est connu comme suppresseur de la production de bFGF, inhibiteur de la migration des cellules endothéliales, du recrutement et de l'activation des macrophages. L'IFN se délivre par injection sous-cutanée à la dose initiale de 1 million U/m<sup>2</sup> par jour, cinq jours sur sept. Ce dosage est progressivement augmenté jusqu'à 2–3 millions U/m<sup>2</sup> par jour pour une durée de 9 à 12 mois.

La réponse est de l'ordre de 90 %. Les premiers signes de régression sont visualisés après 2 à 12 semaines de traitement. Les effets secondaires sont fréquents: état fébrile et myalgies surtout au début du traitement, traités efficacement par l'adjonction de paracétamol. Les autres complications potentielles sont une augmentation transitoire des enzymes hépatiques, une neutropénie de margination, une thrombocytopénie, une anémie, des signes de dépression et un

hypothyroïdisme. Une dernière complication, dramatique et qui peut s'avérer définitive, est la diplégie spastique et le retard du développement moteur qui se retrouve dans 10–30 % des cas. (138)

L'alcool benzoïque utilisé pour la reconstitution du médicament à été initialement incriminé dans cet effet secondaire. Néanmoins, cette neurotoxicose fut également décrite pour d'autres préparations d'interféron sans alcool benzoïque. Il semble que l'incidence de cette complication soit liée à l'âge de l'enfant au début du traitement. Les enfants de moins de 12 mois étant les plus à risque. C'est pourquoi un bilan neurologique, comprenant un examen clinique approfondi et une IRM cérébrale, doit être effectué avant la prise d'interféron. Ensuite, un contrôle neurologique clinique et un bilan hématologique (formule sanguine, fonctions: hépatique et thyroïdienne) sont effectués tous les mois. Ce traitement ne doit donc pas être proposé en première intention. Dès apparition des signes de diplégie, il doit être interrompu pour espérer une récupération totale. (138)

Cependant, la plus récente étude publiée concernant ce moyen thérapeutique présente les données suivantes : (139)

Chez 21 nouveau-nés traités entre janvier 1994 et décembre 2005 revus rétrospectivement. La dose initiale de l'interféron- $\alpha$  a été de 50 000 UI/ kg /jour, qui a été à 100 000 UI/ kg /jour dans la deuxième semaine de traitement si elle est tolérée. Elle a été effilée en fonction de la réponse au traitement, avec une durée de 6 à 12 mois.

La réponse a été évaluée en fonction de la taille de la lésion et la résolution des complications.

6 patients (29%) avaient une diminution de la masse de plus de 25% après 1 mois de traitement.

20 patients (95%) avaient obtenu une diminution de la taille de 50% en 12 mois, et 15 (71%) avaient une involution totale de lésions à un âge moyen de 13,5 mois (extrêmes 7–50 mois). Seuls de légers et transitoires effets indésirables ont été rencontrés.

Aucune complication neurologique enregistrée.

Certes, l'interféron semble être un moyen efficace pour les hémangiomes alarmants dans l'enfance qui garde sa place thérapeutique, mais pas en première intention de crainte de lourdes complications neurologiques.

### **1.3. La vincristine**

La vincristine est un alcaloïde de la pervenche employé de longue date en hématologie-oncologie pédiatrique. Elle pénètre dans la cellule et se lie à la tubuline, interférant avec les mitoses et provoquant l'apoptose des cellules tumorales.

Elle est capable de limiter l'angiogénèse induite par le VEGF. Ce dernier est impliqué dans la croissance de l'hémangiome infantile. Elle est utilisée avec succès chez des nourrissons depuis 1995 dans le syndrome de Kasabach-Merritt.

Une étude multicentrique sur 15 cas de syndrome de Kasabach-Merritt a souligné son efficacité et sa bonne tolérance. Des essais ponctuels d'utilisation de la vincristine en monothérapie dans des hémangiomes graves ont été rapportés. La dose habituelle est de 1 mg/m<sup>2</sup> en injection intraveineuse lente une fois par semaine, le traitement durant 5,5 mois en moyenne. Les effets secondaires connus sont la constipation avec risque d'iléus paralytique, la fatigue et la chute des cheveux, douleur transitoire des mâchoires, neuropathie périphérique, toxicité hématologique et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. (138)

La plus récente étude à propos est celle d'O. Enjôleras et al (140) qui rapporte une efficacité proche de 100%, avec une régression de l'hémangiome qui débute après 3 semaines de traitement.

En l'attente de médicaments antiangiogènes plus ciblés, qui puissent être appliqués au traitement des hémangiomes graves, on peut se demander si la vincristine, médicament cytostatique et antiangiogène, ne devrait pas remplacer la corticothérapie orale dans les situations d'hémangiome très alarmants. Quant à la place exacte de la vincristine, par rapport à l'interféron alfa, reste à mieux définir par des études ultérieures prenant notamment en compte les rapports bénéfices/risques des différents traitements. (138)

#### **1.4. L'imiquimod**

C'est un imidazoquinoline amine, il s'agit d'un immunomodulateur qui cible l'immunité acquise et innée. Son efficacité thérapeutique a été prouvée pour le carcinome épidermoïde in situ, les verrues génitales, le carcinome basocellulaire, la kératose actinique et les mélanomes. Le mécanisme d'action suivant lequel l'imiquimod et ses analogues agissent sur le système immunitaire n'est pas encore connu. Néanmoins, il est connu que l'imiquimod active les cellules immunitaires par l'intermédiaire du récepteur Toll-like 7 (TLR7), communément, impliqué dans la reconnaissance des agents pathogènes, à la surface cellulaire.

Les cellules activées par l'imiquimod via TLR-7 secrètent des cytokines principalement l'IFN-alpha, l'IL-6 et TNF-alpha. Il est prouvé que l'imiquimod, lorsqu'il est appliqué sur la peau, peut conduire à l'activation des cellules de Langerhans, qui migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques locaux pour activer le système immunitaire adaptatif.

D'autres types de cellules activées par l'imiquimod sont les cellules tueuses naturelles, les macrophages et les lymphocytes B. (141, 142,143)

De nouvelles recherches ont montré que l'imiquimod est un agent antiprolifératif indépendamment de son effet sur le système immunitaire.

Imiquimod exerce son effet en augmentant les niveaux des OGFR. Ces récepteurs qui partagent peu d'homologie avec les autres récepteurs aux opiacés, ont une fonction bien différente, il semble qu'ils rentrent dans la régulation de la croissance des tissus, le développement embryonnaire, la réparation des plaies et incriminés dans certaines formes de cancer. (144)

En littérature, les deux cas traités par l'imiquimod ont montré une bonne réponse clinique avec un minimum d'effets secondaires (145). Cependant le nombre de deux patients reste non convaincant. D'autres études doivent être entamées pour mieux élucider l'efficacité de l'imiquimod en matière d'hémangiome infantile.

### **1.5. La bléomycine : (138)**

La bléomycine a également été utilisée par injection locale directement dans l'hémangiome avec une efficacité variable. Des études complémentaires sont nécessaires pour juger objectivement de son efficacité et en évaluer les risques potentiels.

## **2- Le traitement chirurgicale (146,147)**

La chirurgie ne constitue pas le traitement de premier choix de l'hémangiome. Toutefois, elle trouve des indications dans les cas suivants:

### **2.1. La chirurgie urgente :**

Réalisée en raison d'une complication de l'hémangiome après échec ou insuffisance des traitements médicaux mis en œuvre en cas de :

- Détresse vitale : Le geste chirurgical vise alors à supprimer le maximum de tissu tumoral sans aucune intention d'amélioration morphologique (résection partielle aussi large que le permet le procédé de réparation par suture simple). En revanche, il ne s'agit pas d'un traitement carcinologique et les marges de sécurité sont inutiles.
- Complication évolutive : Certains gestes de sauvetage sont nécessaire (gastrotomie, colostomie de dérivation) devant certains cas d'hémangiomes compliqués d'ulcération ou de surinfection notamment ceux de localisation buccale ou périnéale.
- Complication fonctionnelle : Le traitement chirurgical vise à diminuer le volume de la lésion. Le principe de cette chirurgie sera donc, le plus souvent celui d'une résection partielle. Dans certains cas, l'exérèse complète de la lésion peut être envisagée (lésions à base étroite ou pédiculées).

### **2.2. La chirurgie précoce :**

Réalisée devant des lésions à faible potentiel involutif, gênant la vie sociale, à fort retentissement psychologique (hémangiomes cervico-faciaux) ou pouvant être à l'origine de déformations difficilement réversibles si l'on attendait l'involution naturelle. Le but du traitement

est ici essentiellement à visée esthétique. Le geste n'est en aucun cas carcinologique mais, reste partiel et modelant et ne fait jamais appel à des procédées complexes de reconstruction.

### **2.3. 2-3 La chirurgie tardive et des séquelles post-involutives :**

Les séquelles liées à l'involution de l'hémangiome et/ou liées au geste chirurgical primaire sont représentées par :

- Epaissement cutané lié à la persistance de tissu fibroadipeux : Deux types de traitement sont proposés, l'excision chirurgicale et la lipoaspiration. Cette dernière a les avantages d'entraîner moins de saignement que la chirurgie à ciel ouvert, de ne pas rajouter de cicatrice supplémentaire et d'éviter le risque de lésion des filets nerveux, notamment du nerf facial en cas de localisation jugale ou sous-mandibulaire.
- Cicatrices inesthétiques : La prise en charge de ces séquelles est complexe et fait appel aux différents procédés de reconstruction, notamment par lambeau. En cas d'atrophie sous-cutanée, la lipostructure selon Coleman peut permettre en une à deux séances un comblement efficace. Les cicatrices inesthétiques peuvent être traitées par excision chirurgicale et suture. Le laser vasculaire à colorant pulsé sera souvent proposé en association à la chirurgie, notamment pour les télangiectasies.
- Les excédents cutanés ou laxités tégumentaires : Ils peuvent être traités également de différentes manières, soit par excision et suture, apposition de greffons osseux ou par la technique de suture en bourse décrite par Mulliken.

## **3- Autres moyens thérapeutiques**

### **3.1. La radiothérapie (138)**

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. A l'heure actuelle, 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, voire même l'apparition à long terme (parfois 20 ans après) de lésions malignes.

### **3.2. La cryothérapie (148)**

L'hémangiome est congelé par application d'une baguette métallique refroidie par l'azote liquide à  $-195^{\circ}$ . La formation de cristaux de glace dans les endothéliums vasculaires riches en liquide, suivie du dégel, entraîne des lésions cellulaires irréversibles. Cette apoptose cellulaire induit la régression de la lésion et la phase proliférative s'en trouve raccourcie.

La cryothérapie trouve son application principale dans le traitement de lésions petites (<1 cm), superficielles et bien délimitées, en phase proliférative. Elle peut s'administrer sous anesthésie de surface et se prête au traitement précoce de petits nourrissons. L'objectif thérapeutique est atteint dès la première application dans 70% des cas et le traitement peut être répété en cas de résultat insuffisant.

Les grands avantages de cette forme de traitement sont: sa simplicité pour le patient et son caractère économique.

Cependant, son usage répétitif est inefficace sur la partie profonde de hémangiome d'une part et laisse souvent des cicatrices indélébiles ou une hypopigmentation.

### **3.3. L'embolisation (144)**

Cette approche thérapeutique, vise à « dévasculariser » l'hémangiome et donc à le « détruire » en le privant de ses flux sanguins nourriciers.

L'embolisation est réalisée par angiographie interventionnelle. Elle doit être la plus sélective possible et demande pour cela des radiologues très entraînés ainsi qu'un bilan angiographique, permettant de visualiser les vaisseaux nourriciers.

Elle a été utilisée avec succès dans quelques observations. Elle comporte cependant certains risques: migration d'embolies, ischémie d'un organe vital, exacerbation des anomalies hématologiques, formation de vaisseaux collatéraux.

Plusieurs embolisations sont parfois nécessaires.

### **3.4. Les lasers**

Les lasers sont utilisés essentiellement dans le traitement de l'angiome plan, mais ils trouvent quelques indications dans le traitement des hémangiomes. Des études anciennes

suggèrent que le laser colorant pulsé pourrait être efficace dans le traitement de certains hémangiomes. Il faut dire que c'est le premier laser spécialement conçu pour le traitement cutané des lésions vasculaires et le premier laser à éliminer ces lésions sans produire de cicatrice. Il est caractérisé par sa destruction sélective des vaisseaux sanguins en faisant correspondre la longueur d'onde de lumière absorbée par hémoglobine dans les vaisseaux et en utilisant un temps d'exposition moins que le temps calculé de relaxation thermique (1-10 millisecondes) pour les vaisseaux sanguins. Toutefois, sa pénétration n'est que de 1,2 mm, ce qui limite son efficacité à la portion superficielle de l'hémangiome, n'affectant en rien la composante profonde.

Le laser Nd-Yag (longueur d'onde 1060 nm), ayant une pénétrance plus élevée (5-8mm), peut traiter la composante profonde d'un hémangiome. Cependant, c'est un laser non sélectif pour la destruction vasculaire, pouvant laisser des séquelles pigmentaires et des dommages cutanés.

Le laser colorant pulsé ainsi que le laser argon peuvent être utiles dans les hémangiomes ulcérés, hémorragiques, accélérant ainsi leur cicatrisation. Ils seraient utiles dans le blocage de la poussée évolutive d'un hémangiome tubéreux extensif périorifical mettant en jeu le pronostic fonctionnel.

Ils pourraient être également appréciés, plus tardivement, après l'involution de l'hémangiome, pour traiter les télangiectasies résiduelles.

Dans la littérature, depuis l'étude de Sherwood et Tan (149) qui ont rapporté le succès du traitement d'un hémangiome du doigt par le laser colorant pulsé, plusieurs auteurs ont signalé le même succès (TableauXV) :

**Tableau XV : Résultats thérapeutiques des hémangiomes traités par le laser colorant selon les auteurs**

Auteurs	Résultats thérapeutiques
Hohenleutner et Landthaler (150)	Résultats bons à excellent (Régression complète ou 75% d'allègement) ont été notes chez 61% des patients ayant la forme superficielle et chez 42% ayant la forme mixte.
Landthaler et al (151)	Régression complète chez 60% des hémangiomes superficielles et chez 40% des hémangiomes mixtes
Jardin et al (152)	93,9% des hémangiomes superficiels ont été aplatis. 85,7% des hémangiomes mixtes ont été réduits d'épaisseur

En conclusion, le traitement avec le laser colorant pulsé est efficace et peut-être le traitement de choix pour hémangiome superficiel sur les sites donnant une altération fonctionnelle et sur le visage. Toutefois, le bénéfice obtenu pour la composante sous-cutanée reste limité du fait de la profondeur du dommage vasculaire. En outre, l'intervention thérapeutique précoce n'empêchera pas la prolifération de la composante sous-cutanée de hémangiome. (153)

#### **4- Traitement des complications dues aux hémangiomes :**

##### **4.1. Traitement des complications locales :**

➤ **L'hémorragie :**

Elle est généralement modérée et répond souvent à la compression locale.

➤ **Ulcération – Nécrose :**

Elle favorise la surinfection. Un traitement local est nécessaire et consiste à l'application de compresses imbibées de sérum physiologique, suivie de l'application d'un onguent antibiotique et d'un pansement non adhésif (tulle gras).

En cas de survenue d'une infection grave, une antibiothérapie par voie générale est nécessaire. (154)

A la région anogénitale : un pansement occlusif peut être appliqué afin d'isoler la lésion des urines et des fèces.

Le traitement par le laser à colorant pulsé peut être un traitement alternatif intéressant les ulcérations. (155)

Récemment, des études préliminaires semblent démontrer l'efficacité des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF) tels que la bécaplermine, en application locale dans le traitement des hémangiomes ulcérés. Son mode d'action reste néanmoins mal élucidé. (156)

#### **4.2. Traitement des complications générales :**

##### **➤ L'insuffisance cardiaque :**

Le traitement digitalo-diurétique doit être associé au traitement général. (69)

##### **➤ Le syndrome de Kasabach-Merritt (SKM):**

Le traitement de ce syndrome reste mal codifié. Il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode thérapeutique efficace dans tous les cas de SKM. L'hétérogénéité des réponses thérapeutiques est une autre particularité du SKM. Plusieurs moyens thérapeutiques ont été utilisés, isolés ou associés;

- ❖ La corticothérapie par voie générale à forte dose (2 à 5 mg/kg/j de prednisolone) et prolongée. (157)
- ❖ La radiothérapie combinée. (157)
- ❖ L'interféron alpha. (158)
- ❖ Inhibiteurs de la fibrinolyse : l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque.
- ❖ Perfusion substitutive de plasma frais congelé et de cryoprécipités.
- ❖ Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. (158)
- ❖ Ticlopidine et acide salicylique (Aspirine) à la dose de 10 mg/kg/j.
- ❖ Lapentoxifylline (Torental®).
- ❖ La compression pneumatique intermittente.
- ❖ La chirurgie d'exérèse et l'embolisation restent des gestes exceptionnels. (8)

## 5- Actualités thérapeutiques des hémangiomes infantiles :

### 5.1. Proposer les bêtabloquants comme traitement de première intention :

C'est vrai que la prise en charge thérapeutique en matière d'hémangiome reste multidisciplinaire. Cependant le choix d'un traitement en première intention s'impose et cela en prenant en considération le rapport bénéfice/risque du traitement d'une part et le coût d'autre part. Il faut dire que cette problématique était plus ou moins résolue pour la majeure partie des praticiens par la prescription de la corticothérapie en première intention mais, la découverte fortuite du Dr Léauté-Labrèze des effets spectaculaires des bêtabloquants sur les hémangiomes suscite la curiosité de nombreux praticiens sur son utilité et des études prospectives ont été entamées.

Il faut dire également que le mécanisme avec lequel les bêtabloquants agissent sur l'angiogénèse est aujourd'hui mieux compris.

Compte tenu de ces changements actuels, nous avons démarré notre expérience avec les bêtabloquants afin de vérifier leur apport dans cette pathologie.

### 5.2. Que savons-nous sur l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement des hémangiomes infantiles :

#### 5.2.1. Propranolol :

##### *a. Mécanisme d'action du propranolol expliquant ses effets cliniques sur les hémangiomes :*

Le système adrénergique est le principal régulateur de la fonction cardiaque et vasculaire.

Il est bien connu que les récepteurs bêta2-adrénergiques exprimés à la surface des cellules endothéliales capillaires, modulent le relargage du NO, à l'origine d'une vasodilatation endothélium-dépendante. Ceci peut expliquer l'effet particulièrement rapide des bêtabloquants qui induisent au contraire une vasoconstriction périphérique.

Cependant, la poursuite de l'efficacité sur plusieurs semaines fait supposer que d'autres mécanismes entrent en jeu, comme en particulier une action sur les facteurs pro-angiogéniques VEGF et bFGF.

Les récepteurs bêta-adrénergiques sont des récepteurs à 7 passages transmembranaires couplés à l'adényl cyclase par une protéine G. Leur stimulation par les catécholamines adrénégiques induit la formation d'AMP cyclique, second messenger qui active la protéine kinases A, laquelle va phosphoryler diverses protéines à l'origine des effets.

C'est ainsi que la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques interagit avec les voies intracellulaires de transduction des facteurs pro-angiogéniques tels le VEGF et le bFGF. (159)

Les récepteurs du VEGF et du bFGF font partie de la famille tyrosine-kinase. Une fois stimulés, ils activent Raf qui déclenchent une cascade d'activation d'autres kinases : tout d'abord Raf-1 (sérine kinase), qui phosphoryle et active MEK (thréonine kinase), laquelle phosphoryle MAPK. Lorsque cette dernière est activée, elle stimule la prolifération cellulaire.

Il a été montré que l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques exerce un effet positif sur l'activation de la voie MAPK des cellules endothéliales par deux mécanismes. D'une part, elle active directement la cascade RTK/MAPK, et d'autre part elle induit le relargage par les macrophages de VEGF, lequel active également la cascade RTK/MAPK. On peut donc supposer qu'à l'inverse, les bétabloquants inhibent cette voie et par conséquent la prolifération cellulaire. (159,160)

Une autre hypothèse met en avant l'action des bétabloquants sur HIF qui est un des principaux facteurs de la réponse hypoxique. Ses sous-unités sont HIF-1alpha qui est ubiquitaire et HIF-2alpha, qui est exprimée dans les cellules endothéliales, pulmonaires, rénales et hépatiques. Il a été récemment prouvé que HIF-1alpha est exprimé à la surface des cellules endothéliales des hémangiomes infantiles (161). HIF-1alpha et HIF-2alpha ont comme cible commune le VEGF et il a été récemment démontré que l'activation de la voie HIF-2alpha entraîne une surexpression du VEGF. Ces molécules seraient donc impliquées dans la physiopathologie des hémangiomes infantiles (162). En effet, des études récentes tendent à confirmer le rôle initiateur d'une hypoxie anténatale ou d'un stress néonatal dans la formation des hémangiomes. L'hypoxie entraînerait une activation de la voie HIF-2alpha, d'où une surexpression de la VEGF et une activation de la voie RTK/MAPK, à l'origine de la prolifération cellulaire endothéliale.

De façon intéressante, une autre étude récente (163) portant sur l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique a révélé que la carvedolol ramène à des taux de base HIF-1alpha et VEGF (protéine et ARNm).

Un autre mécanisme d'action qui peut être évoqué est l'induction par bêtabloquants d'une apoptose des cellules endothéliales, ce qui a déjà été démontré in vitro. (164)

Un variant protecteur du gène GRK5, qui est un récepteur couplé à une protéine G, comme les récepteurs bêta-adrénergiques, a été récemment mis en évidence (165). Il agit comme un bêtabloquant naturel. Or, ce variant protecteur est surtout présent chez les enfants noirs. Ceci pourrait expliquer la faible incidence des hémangiomes infantiles chez les enfants noirs.

#### *b. Posologie (166)*

Le schéma thérapeutique recommandé pour la prise en charge des hémangiomes est celui qui a été retenu pour l'étude V00400 SB 201 actuellement en cours chez les nourrissons présentant des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant une thérapie systémique.

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour (0,5 mg/kg deux fois par jour) et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique de 2 mg/kg/jour (1 mg/kg deux fois par jour) après une semaine. Dans des cas exceptionnels et en fonction de la réponse et de la tolérance, la posologie peut être augmentée à 3 mg/kg/jour (1,5 mg/kg deux fois par jour).

La mise sous traitement nécessite un bilan préalable. La première administration ainsi que toute augmentation de posologie doivent se faire en milieu hospitalier avec une surveillance appropriée.

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution de dose progressive.

Dans notre série, Les doses administrées débutaient à 1mg/kg/J et atteignaient au maximum 3 mg/kg/J, et étaient repartis en deux ou trois prises. Le traitement a été régulièrement ajusté au poids des patients. Ainsi les séries publiées relatent des doses similaires. (30, 31, 32,47).

#### *c. Contre indications (166)*

Les contre-indications sont celles connues du propranolol :

- bradycardie (< 45-50 battements par minute),

- hypotension artérielle
- prématuré n'ayant pas atteint l'âge corrigé
- choc cardiogénique
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire)
- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques,
- phéochromocytome non traité
- antécédent de réaction anaphylactique,
- hypersensibilité au propranolol,
- prédisposition à l'hypoglycémie

Dans notre série, une anamnèse et un examen physique minutieux ont été réalisés chez tous les malades pour écarter toute pathologie contre indiquant cette molécule avant l'administration de la première dose de traitement.

*d. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (166)*

- Un bilan doit être effectué avant la mise sous traitement par propranolol. Ce bilan doit comporter un examen clinique complet et des examens complémentaires (bilan hépatique et rénal).
- Une surveillance en milieu hospitalier doit être effectuée pendant 4 heures après la mise sous traitement et après toute augmentation de dose. Elle comporte un examen clinique complet (toutes les heures), une glycémie capillaire (toutes les 2 heures) et un ECG (toutes les 2 heures)
- Une surveillance mensuelle doit être effectuée comprenant un examen clinique complet.
- L'ECG est réalisé tous les 3 mois.
- Si le traitement a été administré pendant une durée au moins égale à 3 mois, deux visites de surveillance post-traitement du patient sont à prévoir à 12 mois et à 24 mois afin d'évaluer

le retentissement du traitement sur la croissance staturo-pondérale et le développement neurologique du patient.

Dans notre série, un bilan cardiologique avec réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échographie cardiaque a été réalisé uniquement chez 20 de nos malades par manque de moyens chez les autres.

*e. Les effets indésirables (166)*

- Les effets indésirables rapportés au cours d'un traitement par propranolol sont présentés ci-dessous (Tableau XVI) par fréquence d'apparition décroissante : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau XVI : Les effets indésirables rapportés au cours d'un traitement par propranolol**

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Bradycardie refroidissement des extrémités, syndrome de Raynaud. insomnie, cauchemars asthénie	Gastralgies, Nausées, Vomissements Diarrhées.	Insuffisance cardiaque Ralentissement de la Conduction auriculo- ventriculaire Hypotension orthostatique Syncope Aggravation d'une claudication intermittente existante Thrombocytopénie Sensations vertigineuses Impuissance, paresthésies Hallucinations, psychoses, Modifications de l'humeur Confusion Sécheresse oculaire, Perturbation de la vision Bronchospasme Alopécie Eruptions psoriasiformes, Exacerbation d'un psoriasis Rash cutané	Myasthénie Hypoglycémie chez les sujets à risque Apparition d'anticorps antinucléaires

**Tableau XVII : les effets secondaires du propranolol selon les auteurs**

Auteurs	effets indésirables
Bagazgoita et Torrelo (31)	Agitation-cyanose-stridor
Sondhi et Patnaik (30)	Insomnie bronchospasme
Jianping (51)	Diarrhée, hyperkaliémie, bradychardie
Zegpi-Trueba (28)	Somnolence, hypoglycémie, surdosage
Zvulunov (48)	Dyspnée transitoire, somnolence, trouble de sommeil
Xiaorong (29)	Diarrhée, someil agité, nausée, extrémité froide, hypoglycémie
Léauté-Labrèze (167)	Hypotention, dyspnée, insomnie, agitation, extrémité froide, sueur
Notre série	Diarrhée, hypotention asymptomatique, toux asthmatiforme

*f. Propranolol per os et hémangiomes ; Résultats thérapeutiques :*

*f.1. Efficacité :*

*f.1.1. Effets communs sur tous les hémangiomes :*

**Couleur :**

Les variations colorimétriques ont été les premiers signes de réponse thérapeutique observée dans notre série, ainsi la totalité de nos patients ont présenté une modification de la coloration de leur hémangiome, apparût dès la première semaine de début de traitement. Ce qui concorde avec des publications antérieures (168,169) qui retrouvaient des réponses colorimétriques aussi précoce dans les 24h qui suivent le début du traitement.

**Volume :**

Dans notre étude de 46 cas, nous avons observé une parfaite réponse aux bêtabloquants, avec 42/46 cas qui ont présenté une diminution du volume de leur lésion soit 91,3% de réponse (Tableau XVIII). Résultat très proche des 91,2% retrouvés dans la série chinoise. (51)

**Tableau XVIII : % de réponse thérapeutique aux bêtabloquants selon les auteurs**

Auteurs	% de réponse thérapeutique aux bêtabloquants
Jianping (51)	91,2
Zaher ((32)	96,7
Sagi (47)	97,4
Xiaorong (29)	100
Notre série	91,3

La diminution de la taille des lésions s'est faite dans des proportions variables selon les séries (Tableau XIX) :

**Tableau XIX : % de diminution de la taille des hémangiomes selon les auteurs**

	0-24%	25-49%	50-74%	75-100%
Xiaorong (29)	0	27	23,6	49,4
Jianping (51)	8,25	23,9	26,1	35,5

Notre série	13,2	21,7	36,9	28,2
-------------	------	------	------	------

Un taux de régression > 50 % de la taille de l'hémangiome a été observé chez 65,2% de nos malades. Résultat qui rejoint les données de la littérature qui oscillent entre 61% et 90% (Tableau XX).

**Tableau XX: Fréquence d'une réponse supérieur à 50% selon les auteurs**

Auteurs	Nbre de cas	Nbre de cas ayant un recul de taille supérieur à 50%	Pourcentage %
Jianping (51)	630	389	61,7
Xiaorong (29)	89	65	73
Zaher ((32)	30	24	80
Sondhi et Patnaik (30)	37	28	90,3
Notre série	46	30	65,2

La réponse au traitement était complète soit une réduction de la taille de l'hémangiome à 100% chez 5 de nos malades soit 11%. Résultats proche des 14,5% rapportés par Schupp (33) sur une série de 55 cas, mais restent inférieurs à ceux rapportés dans la littérature. (28, 32,46)

**Tableau XXI : Fréquence d'une réponse complète selon les séries**

Auteurs	% de réponse thérapeutique complète
Zaher ((32)	60
Zegpi-Trueba (28)	50,6
Li-qiang (46)	17,4
Schupp (33)	14,5
Notre série	11

Enfin, les bétabloquants n'ont pas eu de réponse dans notre série, dans seulement 8% des cas. Ainsi les séries publiées relatent des taux similaires, variables entre 0% et 13%. Zegpi-Trueba (28) et Xiaorong (29) rapportent 0% de résistance dans leur série. Buchmiller et al (170) retrouvent



3% d'échec dans une série de 32 patients. Leboulanger et al (171) décrivent 7% d'inefficacité sur 14 enfants, et sur une série de 31 cas Holmes et al (172) rapportent 13% de résistance (Tableau XXII)

**Tableau XXII : Fréquence de résistance thérapeutique selon les séries.**

Auteurs	% de résistance
Zegpi-Trueba (28)	0
Xiaorong (29)	0
Buchmiler et al (170)	3
Leboulanger (171)	7
Holmes et al (172)	13
Notre série	8

*f.1.2. Effets sur les hémangiomes avec complication locale :*

A partir de notre expérience sur 8 hémangiomes compliqués d'ulcération, nous avons constaté une efficacité totale avec 100% de guérison, dans un délai d'un mois en moyenne. Résultats en accord avec les données de la littérature (Tableau XXIII).

**Tableau XXIII : Apport des bêtabloquants sur les hémangiomes compliqués d'ulcération**

Auteurs	% de réponses thérapeutique des hémangiomes ulcérés	Délai de réponse (mois)
Zaher ((32)	99,5	1 mois
Jianping (51)	100	1-2 mois
Sagi (47)	100	2 mois
Bagazgoita et Torrelo (31)	100	½ mois
Notre série	100	1 mois

*f.1.3. Effets sur les hémangiomes avec impact fonctionnel :*

Sur le plan fonctionnel, nous avons constaté à partir de notre expérience sur 5 cas présentant des troubles de la succion une involution de leur hémangiome labial permettant une bonne croissance staturo-pondérale. Nous avons enregistré 28% de réponse complète, 28% de recul de la taille de l'hémangiome labial supérieur à 75% et 44% de bonne réponse avec une réduction de 50%. Ces résultats restent meilleurs par rapport à ceux obtenus par les corticoïdes décrits dans la série de Strigelets et Mercer, ayant rapporté 30% de bonnes réponses, 40% de réponses incomplètes, et 30% de non réponse.

*f.1.4. Facteurs influençant la réponse thérapeutique :*

Dans la série de Bagazgoita et Torrelo (31), la réponse thérapeutique était similaire quelque soit le sexe, l'âge de début de traitement, le type de l'hémangiome infantile et sa localisation. Aussi M.S. Zegpi-Trueba et al (28) n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives en matière de réponse thérapeutique en fonction des facteurs qu'ils ont étudiés à savoir, la localisation de l'hémangiome : P-valeur 0,55, âge d'introduction du traitement : P-valeur 0,29, type de l'hémangiome : P-valeur 0,93.

Pour Sondhi et Patnaik (30), la réponse thérapeutique était plus prononcée chez les enfants âgés de moins de 6 mois avec  $P=0,003$  et aucun des autres facteurs n'était prédictif de la réponse à savoir : le sexe, la localisation de l'hémangiome et la présence de complications.

Les hémangiomes de forme tubéreuse répondent mieux sous bêtabloquants avec  $P=0,05$  selon Sagi (47), ainsi les lésions situées sur le visage avaient une meilleure réponse lorsque le traitement est commencé tôt, mais la différence n'était pas statistiquement significative  $P=0,07$ .

Dans notre série nous avons retenu comme facteurs influençant la réponse thérapeutique, pour répondre à notre objectif principale qui est l'apport de ce traitement :

- ✓ Introduction précoce du traitement (âge inférieur à 6 mois) avec  $P<0,001$
- ✓ La localisation corporelle : les hémangiomes situés au niveau de la face répondent mieux aux bêtabloquants avec  $P=0,02$

- ✓ La taille de l'hémangiome : la réponse thérapeutique était plus prononcée chez les hémangiomes de petite taille (inférieur à 3 cm)  $P < 0,001$ .

*f.2. Toxicité :*

Par rapport aux traitements conventionnels de l'hémangiome infantile, le propranolol est une molécule relativement bien tolérée sans effets secondaires graves aux doses habituelles de 2 mg /kg /j. En effet il est utilisé depuis plusieurs décades chez l'enfant pour le traitement de l'hypertension artérielle, des troubles du rythme supra-ventriculaires, les insuffisances cardiaques et les varices œsophagiennes au cours de l'HTP. Toutefois, les bêtabloquants sont connus pour entraîner une vasoconstriction, une contraction du tractus gastro-intestinal et génito-urinaire. Généralement ces complications sont rares dans la population pédiatrique. Les récentes publications préconisent un protocole thérapeutique incluant un monitoring de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la glycémie les premiers 48h afin d'optimiser la tolérance et le dépistage d'effets secondaires dont les signes cliniques sont parfois plus discrets chez les enfants. D'autres recommandent une augmentation progressive des doses sur plusieurs jours avec une posologie initiale de 0,5 mg/kg/j afin de limiter les effets secondaires. Certains conseillent même une initiation du protocole en milieu hospitalier.

Nous avons retrouvé un taux de 6% d'effets secondaires qui étaient mineurs comme la plupart des cas dans la littérature sauf un cas de révélation d'asthme. Notre patient avait 1 mois lors de l'institution du traitement et a déclaré son asthme 3 mois après l'introduction du traitement. Le traitement a été interrompu de façon définitive.

Les autres patients ayant présenté des effets secondaires prenaient une dose moyenne de 2 mg/kg/j de propranolol. Il s'agissait de troubles digestifs et d'hypotension artérielle asymptomatique. Les séries publiées relatent des taux similaires, variables entre 0 et 32% des cas. Seuls de rares cas cliniques font état d'effets secondaires graves. En effet Pavlakovic (173) a décrit une hyperkaliémie sévère chez un enfant grand prématuré de 28 SA présentant un hémangiome ulcéré du thorax et atteint de manière concomitante d'une septicémie à staphylocoque aureus. De

même Missoi et Lawley (174,175) ont décrit des bradycardies. Plus nombreux sont les rapports d'hypoglycémies symptomatiques dans la littérature, effet nocif que nous n'avons pas constaté cliniquement.

**Tableau XXIV : Fréquence des effets secondaires aux bêtabloquants selon les auteurs**

Auteurs	% des effets secondaires
Zaher ((32)	0
Jianping Tang (51)	2
Zegpi-Trueba (28)	7
Zvulunov (48)	9,5
Bagazgoita et Torrelo (31)	14
Sagi (47)	32
<b>Notre série</b>	<b>6</b>

*f.3. Rebond :*

Concernant la durée de traitement, Denoyelle et al (176) suggèrent que la thérapie par propranolol soit stoppée à partir de l'âge d'un an, soit pas avant l'âge de la régression spontanée de l'hémangiome. Mais de plus amples études sont nécessaires pour valider cette approche.

En effet, bien que l'âge moyen à la fin du traitement fût de 16,6mois dans notre série, nous avons observé un taux de rebond de 8,6%, en ce qui concerne la reprise de volume. Parmi ceux-ci un cas avait repris son traitement pour une durée de 2 mois à la dose de 2mg/kg/j. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature (Tableau XXV). L'arrêt du protocole chez nos malades ayant présenté un rebond s'est fait avant la fin approximative de la phase de croissance de l'hémangiome.

**Tableau XXV : Fréquence d'un effet rebond suite à l'arrêt des bêtabloquants selon les auteurs**

Auteurs	% de rebond
Sondhi et Patnaik (30)	0
Jianping Tang (51)	4,12
Xiaorong Ma (29)	4,5
Sagi (47)	13
Zaher ((32)	17,24
Notre série	8,6

*g. Propranolol topique et hémangiomes :*

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 (177) 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 (178) a rapporté un cas de régression rapide et importante d'un hémangiome infantile chez un nourrisson traité avec du propranolol à 2% par voie topique. Le recul était de 75% au 45ème jour de traitement.

**5.2.2. Acébutolol :**

L'acébutolol connu sous le nom commercial Sectral, est le deuxième bêtabloquant dont l'efficacité sur les hémangiomes infantiles a été retrouvée. De même que pour le propranolol, son action a été découverte de manière fortuite par une équipe montpelliéraine en 2008 (179). Depuis, une seule publication rapporte deux cas de réussite et un cas de résistance dans une série de 3 hémangiomes sous-glottiques (180). Sa propriété cardiosélective ferait supposer moins d'effets secondaires. En 2011, le groupe hospitalier de Harve (France) a rapporté le cas d'un nourrisson chez qui ils ont constaté la disparition rapide de trois hémangiomes faciaux après l'instauration

d'un traitement par acébutolol dans le cadre de la prise en charge de sa tétralogie de Fallot (181). Une étude de recherche clinique est en cours afin de tester son efficacité à plus grande échelle, la forme pédiatrique du médicament existant déjà sous forme de sirop.

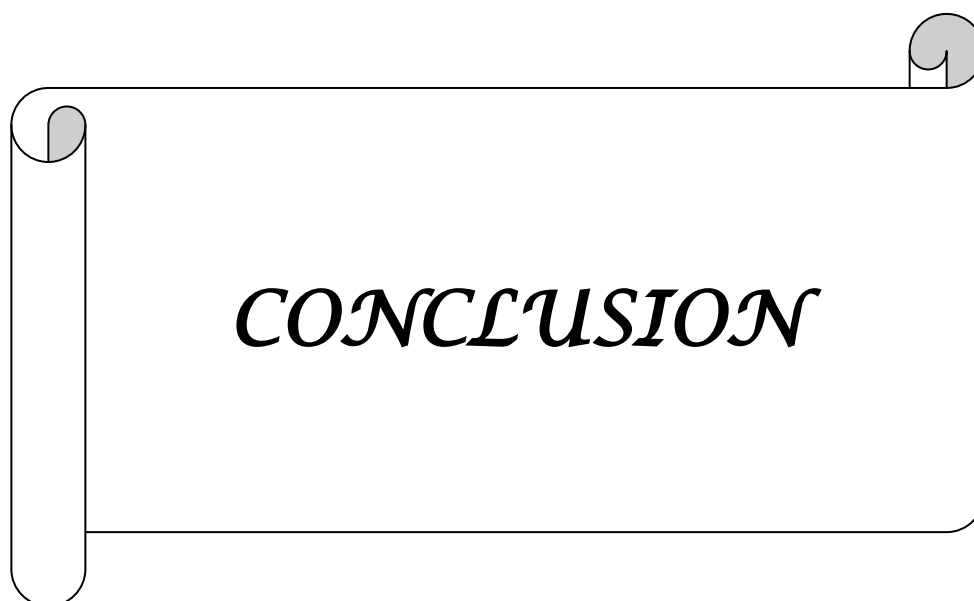
### 5.2.3. Timolol :

Le maleate de timolol est un bêtabloquant non cardio-sélectif, utilisé dans la prise en charge de glaucome, de l'hypertention et les crises cardiaques.

Le timolol sous ces deux formes galéniques (Gel topique, goutte oculaire) a été démontré comme étant efficace dans le traitement des hémangiomes infantiles superficielles.

Une série de 20 patients porteurs d'hémangiomes cutanés traités par collyre à 0,5% a été décrite par Oranje (182). Le traitement a été efficace sur tous les hémangiomes superficiels après 1-4 mois. Un effet inhibiteur direct sur la croissance rapide de l'HI, suivie par une régression plus lente ont été observés.

Dans la série de Yu et al (183), la réponse des HI traités par timolol topique était excellente dans 56,4%, bonne dans 35,6% et faible dans 7,9%.



L'hémangiome cutané infantile est la tumeur bénigne la plus fréquente de l'enfant avec une prédominance féminine dont le mécanisme physiopathologique reste non encore élucidé avec certitude.

Quant à son diagnostic, il se base essentiellement sur la clinique avec un recours aux examens paracliniques selon la forme de l'hémangiome.

La majorité des hémangiomes sont anodins et ne nécessitent pas de traitement.

Cependant une attitude interventionniste s'avère nécessaire pour les formes mettant en jeu le pronostic vital, fonctionnel et esthétique. Les moyens thérapeutiques sont divers.

Suite à la découverte fortuite de Dr Christine Léauté-Labrèze, l'efficacité spectaculaire des bêtabloquants sur les hémangiomes infantiles compliqués est aujourd'hui reconnue mondialement. Cette efficacité couplée à une bonne tolérance clinique permet d'envisager que les bêtabloquants à la posologie de 1-2 mg/Kg/j soit comme première ligne de traitement devant la corticothérapie générale, en tenant compte des contres indications des bêtabloquants.

Nous relatons à travers une série de 46 cas, une efficacité palpable des bêtabloquants sur les hémangiomes infantiles surtout ceux localisés dans la sphère cervico-faciale. Nous préconisons le propranolol en traitement de première intention dans la prise en charge des hémangiomes infantiles compliqués ou à risque de complication.

Enfin, les mécanismes d'actions des bêtabloquants sur les hémangiomes infantiles sont encore mal connus, contrairement aux corticoïdes. Il sera nécessaire d'effectuer des études complémentaires dans le but de mieux comprendre les cas de résistance.



## Résumé

L'hémangiome cutané infantile est une tumeur bénigne fréquente de régression spontanée. La mise en jeu du pronostic vital, fonctionnel ou esthétique de certaines formes indique l'instauration d'un traitement. Les moyens thérapeutiques sont divers. La découverte récente de l'utilité considérable des bétabloquants dans les hémangiomes infantiles a révolutionné leur traitement. Nous évaluons à travers une étude prospective, menée au CHU Mohammed VI de Marrakech, entre janvier 2008 et juillet 2013, incluant 46 cas, l'apport des bétabloquants par voie orale dans les hémangiomes cutanés infantiles. L'âge moyen de nos patients au début du traitement était de 9,4mois. Les bétabloquants ont été administrés sur une période moyenne de 6 mois (3 mois à 15mois), à la dose de 1 à 3mg/kg/J. L'âge médian à l'arrêt du traitement était de 16,6 mois (4mois–87mois). La réponse au traitement était favorable, 42 patients (91,3%) ont présenté une diminution du volume de leur lésion avec un taux de régression >50% dans 65% des cas. 11% des cas ont eu une régression totale de leur tumeur et 81% une régression partielle et seulement 8% des cas n'ont pas eu de réponse. La totalité de nos hémangiomes ulcérés ont guéri au bout d'un mois de traitement en moyenne. Le traitement était bien toléré, peu d'effets indésirables ont été notés (6%). La thérapie a été interrompue en raison de la survenue d'une crise d'asthme chez un seul cas. Quatre patients (8,6%) ont eu un rebond volumétrique. La réponse des hémangiomes infantiles aux bétabloquants était plus prononcée chez les enfants traités avant l'âge de 6 mois ( $P<0,001$ ), les hémangiomes de la sphère faciale ( $P=0,02$ ) et les hémangiome de petite taille ( $\leq 3\text{cm}$ )  $P<0,01$ .

**Mots clés :** Hémangiome cutanés–Enfant–Bétabloquants

## Abstract

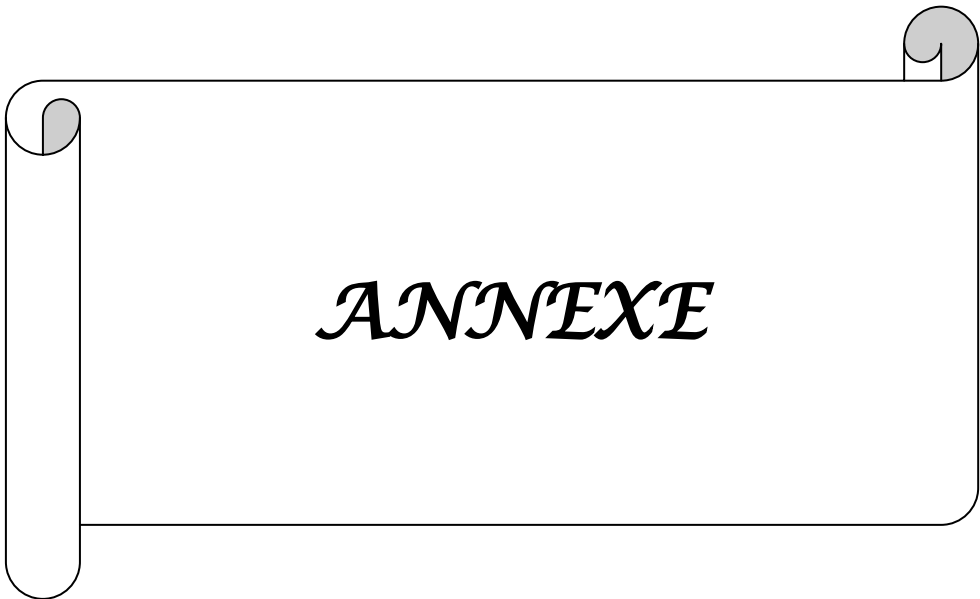
The infantile cutaneous hemangioma is a common benign tumor of spontaneous regression. The development of a vital prognostic, functional or aesthetic of some forms, indicates the initiation of a treatment. The therapeutic means are various. The recent discovery of the considerable usefulness of beta-blockers in infantile hemangiomas has revolutionized their treatment. We evaluate through a prospective study conducted at the Mohammed VI University Hospital of Marrakech, between January 2008 and July 2013, including 46 cases, the contribution of beta-blockers orally in infantile cutaneous hemangioma. The average age of our patients at the beginning of treatment was (9.4 months). Beta-blockers were administered over an average period of 6 months (3 months to 15 months) at a dose of (1 to 3 mg/kg/per day). The Median age at the end of the treatment was 16.6 months (4months–8months). The response to the treatment was favorable. 42 patients (91.3%) showed a decrease in the volume of their lesions with a regression rate of 50% in 65% of the cases. 11% of the cases showed a total regression of their tumor and 81% a partial and only 8% of cases didn't respond. All of our ulcerated hemangiomas are cured after one month of treatment on average. The treatment was well tolerated; a few adverse effects have been noted. The Therapy was interrupted due to the occurrence of an asthma crisis in one case. Four patients (8.6%) had a volumetric rebound. The response of infantile hemangiomas to beta-blockers was more pronounced among children treated before the age of 6 months ( $P < 0.001$ ), hemangiomas of the facial sphere ( $P = 0.02$ ) and the hemangiomas of small size ( $\leq 3$  cm) ( $P < 0.01$ ).

**Keywords:** Cutaneous hemangioma–Child– Beta-blockers

## ملخص

الوعاوؤم الجلدي عند الطفل، هو ورم حميد يتلاشى تلقائيا. بعض أنواعه يضع في المحك التخمين الحياتي، الوظيفي أو الجمالي، ويحتم بدأ العلاج. الوسائل العلاجية متعددة. الإكتشاف الحديث لنجاعة حاصرات بيتا في علاج الوعاوؤم كان له وقع كبير. خلال دراسة إستباقية ، شملت 46 حالة، أجريت بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش قمنا بتقييم مفعول حاصرات بيتا في علاج الوعاوؤم الجلدي عند الطفل متوسط السن لذا المرضى في بداية العلاج كان 9.4 شهرا . تناولوا العلاج لفترة متوسطة قدرت بستة أشهر (3 أشهر- 15 شهر)، بجرعة تراوحت ما بين 1 إلى 3 ملغ /كغ/ اليوم . متوسط العمر في نهاية العلاج كان 16.6 شهرا (4 أشهر- 87 شهرا). التجاوب مع العلاج كان إجابيا، بحيث لوحظ لذا 42 مريض تراجع حجم الورم وبنسبة فاقت % 50 فيما يقارب % 65 . تبين تراجع كلي للورم لذا % 11 من الحالات في حين % 81 شهدت تراجعا جزئيا، أما عدم التجاوب مع العلاج فلوحظ فقط عند % 8 من الحالات. جميع الوعاوؤم المتقرحة تماثلت للشفاء بعد شهر من العلاج. مضاعفات جانبية بسيطة لوحظت بنسبة % 6. حالة واحدة ألزمت بتوقيف العلاج نظرا لإصابتها بأزمة ربو. إستجابة الوعاوؤم الجلدية لحاصرات بيتا كان واضحا أكثر لذا الأطفال الذين تمت معالجتهم قبل شهرهم السادس، الوعاوؤم المتمركزة في الوجه والوعاوؤم ذات الحجم الصغير.

الكلمات الأساسية : الوعاوؤم الجلدي – الطفل – حاصرات بيتا



Fiche d'exploitation

**Dossier N° :**

Numéro d'entrée :

Numéro de téléphone :

Adresse :

**I. Identité :**

Age :

Sexe : F  M

Origine : rurale  urbain

Couverture médicale : mutualiste  non mutualiste

Race : blanche  noire

ATCD :

**1- Personnels**

a- Médicaux :

Histoire de la grossesse :

- Age maternelle :
- Grossesse : suivi  non suivi
- S'agit-il d'une grossesse : monofoetale  multiple
- Prise médicamenteuse : oui  Non
- Incidents survenus au cours de la grossesse
  - Pré-éclampsie
  - Eclampsie
  - Métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre
- Accouchement : médicalisé  non médicalisé
- Prématurité : oui  non
- Poids de naissance : .....
- Hypoxie anté ou périnatale : oui  non

- Anomalies placentaire : oui  non

b- chirurgicaux :

.....

**2- Familiaux :**

Cas similaire :            oui             non

Consanguinité : oui             non

**IV - Histoire de la maladie :**

- Age de découverte :

- Diagnostic anténatale in utéro
- la 1ère semaine de vie :
- la 2ème semaine de vie
- Un mois

- Mode de découverte :

- constatation parentale
- examen clinique

- Aspect de découverte :

- Télangiectasies
- Petites papules érythémateuses
- Halo érythémateux
- Halo anémique
- Zone beutée

- Délai de consultation : .....

- Mode d'évolution :

Age	3 mois	6-8 mois	9mois-12mois	24 mois
Taille de l'hémangiome				

**V- Examen clinique**

**1- Examen générale :**

Poids  taille  PC  TA  FC

FR

**2- Examen dermatologique :**

A-Hémangiome :

1-Siège : face :

Cuir chevelu  Palpébral  Labial   
 Frontale  Jugale  Auriculaire   
 Menton  Parotidien  Segmentaire   
 Autre

Cou :

✚ Membre : inf.  sup.

✚ Tronc :

✚ Dos :

✚ Organes génitaux :

✚ Autres :

**2- Caractéristique :**

- taille : .....

- Type : cutané  sous cutané
- Mixte
- unique  multiple
- Simple  compliqué :
- Nécrose
- Ulcération
- Saignement
- Surinfection
- Extension

B – lésions associés :

Manifestation purpurique :

Autres :

**3–Anomalies associés (examens des autres appareils)**

Examen cardiovasculaire :

Examen Pleur pulmonaire :

Examen Ophtalmologique :

Examen Neurologique :

Examen ostéoarticulaire :

Examen urogénitale :

**VI – Bilan paraclinique**

**1– Bilan diagnostic :**

Bilan	Résultats
Echo–doppler	
IRM /TDM	

Bilan histologique	
--------------------	--

**2- Bilan d'extension**

Bilan	Résultats
Echographie abdominale	
ETF/cérébrale	
Autres : Examen ophtalmologique Endoscopie ORL Bilan endocrinien	

3- Bilan de retentissement :

Hémogramme :

Bilan d'hémostase :

**VII-PEC thérapeutique :**

1- Traitement antérieur :

Traitement reçu	Posologie	Durée	Evolution

2- Bilan pré-thérapeutique :

• Anamnèse :

✓ ATCD de broncho pneumopathie : Oui  Non

✓ ATCD de cardiopathie : Oui  Non

✓ ATCD de réaction anaphylactique : Oui  Non

✓ Prédilection à l'hypoglycémie.

- Examen clinique complet :
  - anomalies objectivées
- Bilan paraclinique :

Bilan	Résultats
ECG	
Echo-cœur	

3- Indication thérapeutique :

- Localisation problématique : Oui  Non
- Risque esthétique majeur : Oui  Non
- Complication locale : Oui  Non
- Hémangiome segmentaire volumineux du thorax et les extrémités :  
 Oui  Non

4- Evolution :

	Couleur	Taille	Effet secondaire	Effet rebond	Remarque
J15					
1 mois					
2 mois					
3 mois					
4 mois					
5 mois					



***BIBLIOGRAPHIE***

**1. Dossier de presse de l'université de bordeaux du 13 janvier 2012**

Développement d'un nouveau traitement de l'hémangiome infantile: un exemple de partenariat public-privé réussi.

J Ped Puér 2012; 25:116-119.

**2. C.Léauté-labrèze, S.Prey, K.Ezzedine.**

Infantile haemangioma: part II.Risks, complications and treatment.

J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25:1254-60

**3. C.Léauté-labrèze, S.Prey, K.Ezzedine.**

Infantile haemangioma: part I.Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities.

J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25:1245-53.

**4. C.Léauté-labrèze, V.Sans-Martin.**

Infantile hemangioma.

Presse Med 2010;39:449-510.

**5. V.Sans-Martin., E.D de la Roque, J. Berge et al.**

Propranolol for severe infantile heamngiomas: follow -up report.

Pediatrics 2009; 124:432-31.

**6. C. Léauté-Labrèze, ED. De la roque, T. Hubiche et al.**

Propranolol.

N Engl J Med 2008; 358:2649-51.

**7. C. Moure, G. Reynart, P. Lehmmann, S. Testelin, B. Devauchelle.**

Classification of vascular tumors and malformations: basis for classification and clinical purpose.

Rev Stomatol chir maxillofac 2007; 108:201-209

**8. O. Enjolras, MC. Riche.**

Hémangiomes et malformations vasculaires superficielles.

Paris : Medsi-McGraw-Hill 1990.

**9. M. Assef, O. Enjolras.**

Les malformations vasculaires superficielles : classification et histopathologie.

Ann Pathol 1999 ; 19 :253-64

**10. JB. Mulliken.**

A biological approach to cutaneous vascular anomalies.

Pediatr dermatol 1992; 9:356–7

**11. O. Enjolras, V. Soupre, A. Picard.**

Anomalies vasculaires superficielles.

Dermatologie 98-745-A-10

**12. M. Wassef.**

Angiome et malformations vasculaires cervicocephaliques : Aspect histopathologique et classification.

J Mal Vasc 1992 ; 17 :20–25.

**13. S. Freitag.**

Vascular tumors and pseudo-tumors. Infantile hemangioma.

Ann Pathol 2011 31,253–259.

**14. PH. COOPER, ES. MILLS.**

Subcutaneous Granuloma Pyogenicum.

Arch Dermatol 1982;118:30–33.

**15. D. Casanova, F. Norat, J. Bardot, G. Magalon.**

Cutaneous hemangioma: clinical aspects.

Ann Chir Plast Esthet 2006; 51:287–292.

**16. ZA. Khan, E. Boscolo, A. Picard, S. Psuka et al.**

Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice.

J clin Invest 2008; 118:2592–9

**17. E. Boye, Y.Yu, G. Paranya et al.**

Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas.

J Clin Invest 2001; 107:745–52.

**18. IJ. Frieden, A. Haggstrom, BA. Drolet, AJ. Mancini et al.**

Infantile hemangioma: current knowledge, future directions. Proceeding of a research workshop on infantile hemangiomas.

Pediatr Dermatol 2005; 22:383–406.

**19. PE. North, M. Waner, A. Mizeracki, RE. Mrak et al.**

A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta.  
Arch Dermatol 2001; 137:559–70.

**20. Y. Yu, AF. Flint, JB. Mulliken, JK. Wu, J. Bischoff.**

Endothelial progenitor cells in infantile hemangiomas.  
Blood 2004; 103:1373–5.

**21. DR. Bielenberg, CD. Bucana, R.Sanchez, JB.Mulliken, J.Folkman, U.Fidler.**

Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor INF-β.  
Int J Oncol 1999; 14:401–8.

**22. JW. Walter, PE. North, M.Waner, A.Mizeracki et al.**

Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma.  
Gene Chromosome Can 2002; 33:295–303.

**23. ME. Kleinman, MR.Greives, SS. Churgin, KM. Blechman et al.**

Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27:2664–70.

**24. JC. Lopez Gutierrez, LF. Avila, G. Sosa, M. Patron.**

Placental anomalies in children with infantile hemangiomas.  
Pediatr Dermatol 2007; 24:353–5.

**25. AJ. Mancini, BR. Smoller.**

Prolifération and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas.  
Am J Dermatopathol 1996; 18:505–14.

**26. MJ.Razon, BM. Kralinh, JB. Mulliken, J. Bischoff.**

Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma.  
Microcirculation 1998; 5:189–95.

**27. O. Enjolras.**

Anomalies vasculaires superficielles “angiomes”.  
EMC-Pédiatrie 2004 ; 1:129–151.

**28. M.S. Zegpi–Trueba, Á. Abarzúa–Araya, S. Silva–Valenzuela et al.**

Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangiomas: A Case Series of 57 Patients.

Actas Dermosifiliogr 2012; 103:708–717.

**29. M. Xiaorong, Z. Tinghui, X. Yan et al.**

Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low–dose propranolol in China.

Eur J Pediatr 2013; 172:653–659.

**30. V. Sondhi, K. Patnaik.**

Propranolol for Infantile Hemangioma (PINCH): An Open–label Trial to Assess the Efficacy of Propranolol for Treating Infantile Hemangiomas and for Determining the Decline in Heart Rate to Predict Response to Propranolol.

J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35:493–499.

**31. L. Bagazgoitia, A. Torrelo, JC. Lopez Gutiérrez et al.**

Propranolol for Infantile Hemangiomas.

Pediatric Dermatology 2011; 28:108–114

**32. H. Zaher, H. Rasheed, A. Hegazy.**

Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas.

Eur J Dermatol 2011; 21: 558–63.

**33. CJ. Schupp, JB. Kleberg, P. Günter.**

Propranolol Therapy in 55 Infants with Infantile Hemangioma: Dosage, Duration, Adverse Effects, and Outcome.

Pediatric Dermatology 2011;28: 640–644

**34. JC. Albuquerque, RA. Magalhães, JA Félix et al.**

Treatment of children and adolescents with hemangioma using propranolol: preliminary results from a retrospective study.

Sao Paulo Med J 2014; 132:48–54.

**35. RE. Bowers, EA. Graham, KM. Thomlinson.**

The natural history of the strawberry nevus.

Arch Dermatol 1960; 82:667–80.

**36. J. Maleville, A. Taieb, E. Roubaud et al.**

Hémangiomes cutanés immatures : études épidémiologiques de 351 cas.

Ann Dermatol Venerol 1985;112:603–8.

**37. S. Samet.**

Les hémangiomes cutanés immatures. À propos de 108 cas.  
Thèse Med. Sfax 1995 N°872.

**38. E.Eschwege, J. Lellouch, D. Shwatz et al.**

Étude épidémiologique des angiomes tubéreux cutanés et sous-cutanés.  
Arch Fr Pediatr 1966; 23:703-6.

**39. A.Hidano, S. Nakajima.**

Earliest features of the strawberry marks in the newborn.  
Br J Dermatol 1972; 87:138-44.

**40. O. Enjolras.**

Angiomes : hémangiomes et malformations vasculaires.  
Encycl. Med. Chir 1996; 12:715-10.

**41. O. Enjolras, MC. Riche, JJ. Merland et al.**

Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases.  
Pediatrics 1990; 85:491-8.

**42. N. El Fekih, W. Hafsi, M. Jones, N. Zine et al.**

Traitement des hémangiomes infantiles par le propranolol en Tunisie.  
Ann Dermatol Venerol 2013; 140: 465-478.

**43. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS et al.**

Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies.  
Br J Dermatol. 2014 Apr; 170:907-13

**44. Chen XD, Ma G, Chen H, Ye XX, Jin YB, Lin XX.**

Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: a case-control study.  
Pediatr Dermatol. 2013 Jul-Aug; 30:457-61.

**45. Rasul S.**

Clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma: a case control study.  
Eur J Pediatr Surg 2014; 24:102-12.

**46. G. Li-qiang, N.Si-li, T. Qi Tan, W. Hua.**

A Retrospective Study of Propranolol Therapy in 109 Infants with Infantile Hemangioma.

Pediatric Dermatology 2013; 30:270–272.

**47. L. Sagi, A. Zvulunov, M. Lapidot, DB. Amitai.**

Efficacy and Safety of Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma:

A Presentation of Ninety–Nine Cases.

Dermatology 2014; 228:136–144.

**48. A. Zvulunov, C. McCuaig, J. Frieden et al.**

Oral Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas Beyond the Proliferation Phase: A Multicenter Retrospective Study.

Pediatric Dermatology 2011 ; 28 :94–98.

**49. Hamdi F, Cuny JF, Truchetet F, et al.**

Hémangiomatose diffuse néonatale à propos d'un cas avec tétralogie de Fallot.

Ann Pediatr 1993;40:625–7.

**50. Teillac D, Pariente D, Latouche X, et al.**

Hémangiomatose néonatale diffuse.

Ann Dermatol Venerol 1985;112:765–6.

**51. L. Yongqi, Z. Yinghong, Z. Bin, T. Jianping.**

A Retrospective Study of Propranolol Therapy in 635 Infants with Infantile Hemangioma.

Pediatric Dermatology 2014:1–2

**52 .MC. Fin, J. Glowacki , BJ. Mulliken et al.**

Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification.

J Ped Surg 1983; 18:894–900.

**53. AN. Haggstrom, BA. Drolet, et al.**

Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment.

Pediatrics 2006; 118:882–7.

**54. 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.

**55. Waner M, North PA, Scherer KA, Frieden IJ et al.**

The non–random distribution of facial hemangiomas.

Arch Dermatol 2003; 139:869–75.

**56. Lemarchand–Venencie F.**

Angiomes.

In : Dermatologie et Vénérologie. Paris: 2e édition Masson 1991 :426–31.

**57. Lemarchand–Venencie F.**

Conduite à tenir devant un hémangiome du nourrisson.

J Mal Vasc 1992;17:33–40.

**58. Breviere GM, Enjolras O, Lemarchand–Venencie F.**

Les hémangiomes immatures de l'enfant.

Rev Prat 1992;42:2011–7.

**59. Lemarchand–Venencie F.**

Classification des angiomes : hémangiomes et malformations vasculaires superficielles.

Rev Prat 1992; 42:1998–2004.

**60. Mulliken JB, Young AE.**

In: Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations.

Philadelphia: WB Saunders CO 1988:483.

**61. D. Casanova. Norat, J. Bardot, G. Magalon.**

Les complications des hémangiomes.

Ann Chir Plast Esthet 2006; 51: 293–299.

**62. Cambazard F.**

Les angiomes immatures du nourrisson.

Pediatrics 1988; 43:427–31.

**63. 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

**64. 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

**65. Boixeda P, Nunez M, Perez B**

Complication of 585 nm pulsed dye laser therapy.

Int J Dermatol 1997; 36:393–7.

**66. H.Ben Hamouda, S.Ghanmi, H.soua et al.**

Régression spontanée d'un hémangiome géant de la face.

Arch Ped 2011; 18:881–884.

**67. Pasqual E, Bacchetti S, Gasparini D et al.**

Embolisation of arteriovenous intrahepatic fistulas associated with diffuse haemangiomatosis of the liver.

Chir Ital. 2007; 5:701–5.

**68. Enjolras O, Herbreteau D, Lamarchand F et al.**

Hémangiomes et malformations vasculaires superficielles : Classifications.

J mal vascul 1992 ; 17 :2–19.

**69. Enjolras O.**

Angiomes.

Thérapeutique dermatologie 1<sup>er</sup> Edition Flammarion 1991 :54–8.

**70. Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO et al.**

Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas.

Can J Plast Surg. 2013; 21:23–8.

**71. Dotan M, Lorber A.**

Congestive heart failure with diffuse neonatal hemangiomatosis—case report and literature review.

Acta Paediatr 2013; 102:232–8.

**72. Gonçalves C, Lobo L, Anjos R et al.**

Giant infantile hepatic hemangioma: which therapeutic options;

Acta Med Port. 2013; 26:750–4.

**73. Weitz NA, Lauren CT, Starc TJ et al.**

Congenital cutaneous hemangioma causing cardiac failure: a case report and review of the literature.

Pediatr Dermatol. 2013; 26:180–90.

**74. Dulac P, Riche MC, Enjolras O et al.**

Angiomes et malformations vasculaires de paupières.

Nouv Dermatol 1989 ; 8:139–43.

**75. Nelson LB, Melick JE, Hrley RD.**

Intralesionnel corticosteroid injection for infantile hemangiomas of the eyelid.  
Pediatrics 1984 ; 74 :241–5

**76. Delanoe PH, Teilac–Hamel D, Yi E et al.**

Association d'un hémangiome préorbitaire et d'un hémangiome irien :nouvelle indication d'exploration ophtalmologique au cours des angiomes de la face.  
Ann Dermatol Venerol 1996 :123–94.

**77. AE. Millischer–Bellaiche, O. Enjolras, Ch. André et al.**

Les hémangiomes palpébraux du nourisson : apport de l'IRM.  
J Radiol 2004 ; 85 :2019–28.

**78. A .Picard, V. Soupre, P.A .Diner, J. Buis et al.**

Chirurgie précoce des hémangiomes immature à l'aide d'un dissecteur à ultrasons.  
Rev.Stomatol.Chir.maxillofac 2002 ; 103 :10–21.

**79. M.Momtchilova, B.Pelosse, P.A.Diner 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.

**80. Freidel M, Bretoin P.**

A propos des angiomes des lèvres.  
Ann chir Plast 1980 ; 25 :113–6.

**81. Thomas MW, Burkhart CN, Vaghani SP et al.**

Failure to thrive in infants with complicated facial hemangiomas.  
Pediatr Dermatol 2012; 29:49–52.

**82. Shaida AM, McFerran DJ, Cruz M et al.**

Cavernous haemangioma of the internal auditory canal.  
J Laryngol Otol. 2000; 114:453–5.

**83. Brette MD, Hadjean E, Deffrenes D et al.**

Angiomes Cyrano.  
Rev Prat 1992;42:2018–20.

**84. Wright DR, Russi DC, Mancini AJ, Chamlin SL, Wagner AM.**

The nasal crease sign in segmental facial hemangioma--an early sign of cartilage destruction. *Pediatr Dermatol.* 2007 ;24:241-5.

**85. RD Pigozzi Silva, JE da Silva Cavalcante, E Queiroz Miranda.**

Giant Hemangioma Presenting as a Scalp Mass Leading to a Craniofacial Deformity. *J. Maxillofac. Oral Surg* 12:218-223.

**86. Aylett SE, Williams AF, Bevan DH et al.**

The kasbach-Meritt syndrome: treatment with intermittent pneumatic compression. *Arch Dis Child* 1990; 65:790-1

**87. Guillet G, Duboscq MF, Boiseau M et al.**

Hémangiomatose diffuse néonatale : à propos d'un cas avec tétralogie de fallot. *Ann Pediatr* 1993 ; 40:625-7.

**88. P. Arunachalam, VR. Ravi Kumar, D. Swathi.**

Kasabach-Merritt syndrome with large cutaneous vascular tumors. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2012; 17: 33-36.

**89. Kumar S, Taneja B, Saxena KN, Kalra N.**

Anaesthetic management of a neonate with Kasabach-Merritt syndrome. *Indian J Anaest.* 2013; 57:292-4.

**90. Nakib G, Calcaterra V, Quaretti P et al.**

Chemotherapy and surgical approach with repeated endovascular embolizations: safe interdisciplinary treatment for kasabach-merritt syndrome in a small baby. *Case Rep Oncol.* 2014 ; 7:23-8.

**91. A. Mahmoudi, M. Rami, K. Khattala et al.**

Syndrome de kasabach-Merritt. *Arch Ped* 2008; 15:1027-1.

**92. Huang SA, Tu HM, Hrney JW et al.**

Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine desiodinsae in infantile hemangioma. *N Engl JMed* 2000; 343:185-9.

**93. Ho J, Kendrick V, Dewey D, Pacaud D.**

New insights in the physiopathology of severe hypothyroidism in an infant with multiple hepatic hemangiomas.

J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18:511–4.

**94. B Le Luyer, A Duquenoy, J Poinsot et al.**

Utilisation de l'interféron dans un cas d'hémangiome hépatique.

Arch Pédiatr 2000,7 :1201–4.

**95. Narcy P, Lacau Saint-Guilly J, Manac'h Y et al.**

Traitement des angiomes sous-glottiques du nourrisson. Apropos de 32 observations.

Ann Pédiatr 1981 ; 28 :721–5.

**96. Prigeant F.**

Angiome sous glottiques du nourrisson.

Ann dermatol Venerol 1982 ; 109 :526.

**97. Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB.**

Management of parotid hemangioma in 100 children.

Plast Reconstr Surg. 2004; 113:53–60.

**98. Boon LM, Burrows PS, Paltiel HJ et al.**

Hepatic anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience.

J Pediatr 1996; 129:346–54.

**99. A.Dompmartin, LM. Boon, D.Labbé.**

Hémangiomes infantiles: diagnostic différentiel et anomalies associées.

Ann Chir Plast Esthet 2006 ; 51 : 300–309.

**100. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F.**

Increased risk of symptomatic hemangioma of the airway in association with cutaneous hemangioma with a 'beard' distribution.

J Pediatr 1997; 131:634–6.

**101. Neudorfer M, Leibovitch I, Stolovich C, Dray JP et al.**

Intraorbital and periorbital tumors in children. Value of ultrasound and color Doppler imaging in the differential diagnosis.

Am J Ophthalmol 2004; 137:1065–72.

**102. Bouchar S, Yazbeck S, Lallier M.**

Perineal hemangioma, anorectal malformation and genital anomaly: a new association  
J Pediatr Surg 1999; 34:1133-5.

**103. Bjpai M, Kataria R, Gupta DK, agarwala S.**

Occult spinal dysraphism.  
Indian J Pediatr 1997; 64:62-7.

**104. Miller T, Friden IJ.**

Hemangioma: new insights and classification. Pediatr  
Ann 2005; 34:179-87.

**105. Garzon MC, Enjolras O, Friden I.**

Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association.  
J Ann Acad Dermatol 2000; 42:275-9.

**106. Frieden IJ, Reese V, Cohen D.**

Phace syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangioma, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects and eye abnormalities.  
Arch Dermatol 1996; 132:307-11.

**107. Metry DW, Haggstrom AN, Barkovich AJ, Frieden IJ.**

The many faces of phace syndrome.  
J pediatr 2001; 139:117-23.

**108. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al.**

A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: dermographic features clinical findings and complications.  
Am J Med Genet A 2006; 140:975-86.

**109. Reese V, Frieden J, Paller S, Nancy B et al.**

Association with facial hemangiomas with Dandy Walker and other posterior fossa malformations.  
J Pediatr 1993; 122:379-84.

**110. Drolet BA, Dohil N, Golomb MR et al.**

Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association.  
Pediatrics 2006; 117:959-964.

**111. Buzenet C, Hamel–Teillac D, Acar P et al**

Hemangiome facial associé à des anomalies artérielle et oculaires et à une coarctation de l'aorte.  
Ann Dermatol Venerol 2000,127 :292–5.

**112. Monnier D, Pelletier F, Aubin F et al.**

Syndrome PHACE(S) d'expression incomplète : hémangiome facial associé à une agénésie complète d'une artère carotide interne.  
Ann Dermatol Venerol 2005,132 :451–4.

**113. Aloulou H, Kammoun F, Safi F, Ben Mansour L et al.**

Syndrome PHACES : hemangiome facial associé à une coarctation de l'aorte.  
J Ped Puér 2011 ;24 :77–80.

**114. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D**

PELVIS syndrome.  
Arch Dermatol.2006; 142:884–8.

**115. Stochman A, Boralevi F, Taieb A, Leauté–Labrèze C.**

SACRAL syndrome.  
Dermatology 2007; 214:40–45.

**116. Bourrat E, Lemarchand–Venencie F, Jaquement M.L et al**

PELVIS/SACRAL syndrome avec hémangiome liveoide et bride amniotique.  
Ann Dermatol Venerol 2008 ; 135 :855–859.

**117. Lacobas I, Burrows PE, Frieden IJ et al.**

LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies.  
J Pediatr 2010; 157:795–801.

**118. Frade M, Kadlub N, Soupre V, Cassier S, Vasquez M et al.**

Du pelvis au LUMBER syndrome:A propos de 2 cas.  
Arch Ped 2012; 19:55–58.

**119. Hall GW.**

Kasbach–Merritt syndrome:pathogenesis and management.  
Br J haematol 2001; 112:851–62.

**120. C.Dosquet, MC.Coudert, M.wassef, O.Enjorlas et al.**

Interet du dosage du bFGF(Basic Fibroblast Growth Factor) pour le diagnostic et le traitement des hémangiomes.

Ann Dermatol Venereol 1998 ; 125 :313–16.

**121. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm Mc et al.**

Glut1: a newly discovered immune histochemical marker for juvenile hemangiomas.

Hum Pathol 2000; 31:11–22.

**122. Dubois J, Garel L.**

Imaging and therapeutic approach of hemangioma and vascular malformations in the pediatric age group.

Pediatr Radiol 1999; 29:879–93.

**123. Laor T.**

Imaging of soft tissue tumors and tumor-like lesions.

Pediatr Radiol 2004; 34:24–37.

**124. Dubois J, Patriquin HB, Garel L, Powell J et al.**

Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnostic using Doppler sonography.

Am J Roentgenol 1998; 171:247–52.

**125. Paltriel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D et al.**

Soft-tissue vascular anomalies:utility of US for diagnostic.

Radiology 2000;214:747–54

**126. Dubois J,Garel L,David M,Powell J.**

Vascular soft-tissue tumors in infancy::distinguishing features on Doppler sonography.

Am J Roentgenol 2002;178:1541–5.

**127. T.Moser, R.Chapot, C.Jahn, D et al.**

Imagerie des anomalies vasculaires des tissus mous : Diagnostic et traitement.

Feuillet de Radiologie 2005 ; 45 :13–36.

**128. S.Bakhach, N.Grenier, J.Berge, C.Léauté-Labrèze et al.**

Doppler couleur ds hémangiomes capillaires superficiels.

J Radiol 2001 ; 82 :1613–9.

**129. F. Abry, P. Kehrli, C. Speeg-Schatz**

Hémangiomes orbitaires et palpébraux chez l'enfant : Prise en charge thérapeutique.

J FR Ophtalmol 2007 ; 30 :170-176

**130. M .Wassef, R. Vanwijck, P. Clapuyt et al.**

Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie

Ann Chir Plast Esthet 2006; 51:263-281.

**131. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Roberston RL.**

Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks.

dermatol Clin 1998;16 :455-88.

**132. Curé J.**

Imaging of vascular lesions of the head and neck.

Facial plast surg Clin North Am 2001; 9:525-49

**133. K.Lambot, LC Iougué-Sorgho, G Gorincour et al.**

Sémiologie IRM et 2cho-Doppler des hémangiomes immature du nourrisson: apropos de 12cas.

J Radiol 2005; 86:151-7

**134. Burrows PE, Mulliken JB, Feellows KE, Strand RD.**

Childhood hemangiomas and vascular malformations: angiographie differentiation.

Am J Roentgenol 1983;141:483-4.

**135. Kasarjan A, Dubois J, Burrows PE.**

Angiographie classification of hepatic hemangiomas in infants.

Radiology 2002; 222:693-8.

**136. Boutier L.**

Syndrome de kasabach Merritt : prise en charge thérapeutique.

Thèse Med . Rennes 2004.

**137. O. Enjorlas.**

Tumeurs vasculaires.

Rev Prat 2003;53:899-905.

**138. LM Boon, AC Bataille, V Bernier, C Vermylen et al.**

Traitement médical des hémangiomes immatures.

Ann Chir Plast Esthet 2006 ; 51 :310-320.

**139. Yu–Hua C, Der–Cherng L, Shy–Huey C et al.**

Interferon–alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatrics international*:

*Pediatr Int.* 2009; 5:469–73

**140. O Enjolras, G.M Brevière, G Roger et al.**

Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson.

*Arch Ped* 2004; 11:99–107.

**141. H HEMMI et al.**

Small anti–viral compounds activate immune cells via the TLR7 My D88–dependant signaling pathway.

*Nat Immunol.*2002; 2:196–200.

**142. D.N Sauder**

Imiquinod: modes of action

*Br j Dermatol* 2003; 149:5–6.

**143. R.L Miller et al**

Imiquinod applied topically: a novel immune response modifier and a new class of drug.

*Int J Immunopharmacol.*1999; 21:1–14.

**144. 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.

**145. MI. Martinez, I. Sanchez–Carpintero, PE. North et al.**

Infantile Hemangioma: Clinical Resolution With 5% Imiquimod Cream.

*Arch Dermatol* 2002; 138:881–4

**146. N .Degardin–Capon, V.Martinot–Duquennoya, P. Patenotrea et al.**

Le traitement chirurgical précoce des hémangiomes infantiles.

*Ann Chir Plast Esthet* 2006;51:330–338.

**147. Bénateau H, Labbe D, Domp martin A, Boon L.**

Sequelae of haemangiomas: surgical treatment.

*Ann Chir Plast Esthet.* 2006; 51:330–338.

**148. P. Diebold Monthey**

Hémangiomes chez le nourrisson: problèmes et traitement.

Paediatrica 2002 ; 13 :23

**149. KA. Sherwood, T. OT**

Treatment of a capillary hemangioma with the flashlamp pumped-dye laser.

J Am Acad Dermatol.1990; 22:136-137.

**150. Hohenleutner U, Landthaler M.**

Die behandlung der sauglings hamangiome.

Der Kinderarzt.1997; 28:989-1000.

**151. Landthaler M ,Hohenleutner U, El-Raheem TA.**

Laser therapy of childhood hemangiomas.

Br J Dermatol.1995; 133:275-281.

**152. Garden JM, Bakus AD, Paller AS.**

Treatment of cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped pulsed dye laser:prospective analysis.

J Pediatr.1992; 120:555-560.

**153- Poetke M, Philipp C, Berlien HP.**

Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs mixed hemangiomas.

Arch Dermatol. 2000 ; 136:628-32.

**154. Breviere G.M, Enjolras O, Lemarchand-Venencie F.**

Les hémangiomes immatures de l'enfant.

Rev Prat 1992 ; 42 :2011-17

**155. De la Salmoniere P, Teilac Hamel D, Bodemer C et al**

Angiome télangiectasique périanale ulcéré du NRS : une entité particulière.

Ann Dermatol Venerol 1996 ; 123:S13.

**156. Metz BJ, Rubenstzin MC, Levy ML, Metry DW.**

Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel,a recombinant human platelet-derived growth factor.

Arch Dermatol 2004; 140:867-70.

**157. Guillet G, Duboscq M.F Boiseau M et al.**

Syndrome de kasbach Merrit du nourrisson: deux observations.

Ann Dermatol Venerol 1985 ; 2 :425–32.

**158. Teillac–Hamel D, ANDry P, Bodemer C.**

Syndrome de kasbach–Merritt de l'enfant.

Ann Pédiatr 1992 ; 39 :435–441.

**159. Laccarino G, Ciccarelli M, Soriento D, Galasso G et al.**

Ischemic neoangiogenesis enhanced by béta2–adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system.

Circ Res 2005; 97:1182–89.

**160. Verhoeckx KC, Doornbos RP, Witkamp RF et al.**

Beta–adrenergic receptor agonists induce the release of granulocyte chemotactic protein–2, oncostin M and vascular endothelial growth factor from macrophages.

Int Immunopharmacol 2006; 6:1–7.

**161. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS et al.**

Hypoxia–induced mediators of stem:Progenitor cells trafficking are increased in children with hemangioma.

Arterioscler Throm Vasc.Biol 2007; 27:2664–70.

**162. Giatromanolaki A, Arvanitidou V, Hatzimichael A et al.**

The HIF–2 alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary hemangiomas.

Pathology 2005; 149–51.

**163. Shyu KG, Liou JY, Fang WJ et al.**

Cardivelol prevents cardiac hypertrophy over expression of hypoxiainducible factor–1alpha and vascular endothelial growth factor in pressure–overloaded rat heart.

J Biomed Sci.2005; 12:409–20.

**164. Sommers Smith SK, Smith DM.**

Betablockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells In vitro

Cell Dev Biol Anim 2002; 38:298–304.

**165. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ,et al.**

A GRK5 polymorphism that inhibits beta–adrenergic receptor signaling is protective in heart failure.

Nat Med 2008; 14:510–517.

**166. Afssaps– Pierre Fabre.**

Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations chlorhydrate de propranolol. Avril 2011–Version 3

**167. C. Léauté–Labrèze, A. Taïeb, P. Vergnes.**

Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow–Up Report  
Pediatrics 2009;124 :423

**168. Hogeling M, Adams S, Wargon O**

A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas.  
Pediatrics 2011; 128:259–266.

**169. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S et al.**

Efficacy and safety of propranolol as first–line treatment for infantile hemangiomas.  
Eur J Pediatr 2011; 170: 493–501.

**170. Buckmiller LM, Munson PD et al.**

Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center.  
Laryngoscope 2010; 120:676–81.

**171. Leboulanger N, Fayoux P et al**

Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of french experience.  
Int J pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74:1254–7.

**172. Holmes WJ, Mishra A,et al.**

Propranolol as first–line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas.  
J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011; 64:445–51.

**173. Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P et al.**

Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma.  
Pediatrics.2010; 126:1589–93.

**174. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ et al.**

Ulcerated hemangiomas clinical characteristics and response to therapy.  
J Am Acad Dermatol 2001; 44:962–72

**175. Lawley LP, Siegfried E et al.**

Propranolol treatment for hemangiomas of infancy.  
N Engl J Med 2008; 359:2846.

**176. Denoyelle F, Leboulanger N et al.**

Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol.2010; 74:1254–7.

**177. Wang L, Xia Y, Zhai Y et al.**

Topical propranolol hydrochloride gel for superficial infantile hemangiomas. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2012; 32: 923–926.

**178. A. Mouhari–Toure, K.–D. Azoumah , K. Tchamdja , B. Saka.**

Régression rapide d'un hémangiome infantile sous propranolol topique à 2%

Ann Dermatol Venerol 2013 ; 140 :462–464.

**179. Bigorre M, Van Kien AK, Valette H.**

Beta–Blocking agent for treatment of infantile hemangioma.

Plast Reconstr Surg 2009; 123:195–6.

**180. Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M et al.**

Management of infantile subglottic hemangioma: acebutolol or propranolol

Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010 ; 74 :959–61.

**181. D. Carré a, C. Parrod , B. Delaporte , I. Jennessaux , P. Bravard**

Efficacité de l'acébutolol(Sectral) sur les hémangiomes d'un nourrisson atteint de tétralogie de Fallot.

Ann Dermatol Venerol 2011 ; 138 :152

**182. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC et al.**

Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases.

Dermatology. 2011; 223:330–4

**183. Yu L, Li S, Su B, Liu Z et al**

Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short–term efficacy and safety in infants.

Exp Ther Med. 2013; 2:388–390



## أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِدْلَالٍ وَسَعْيٍ فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنْ  
الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

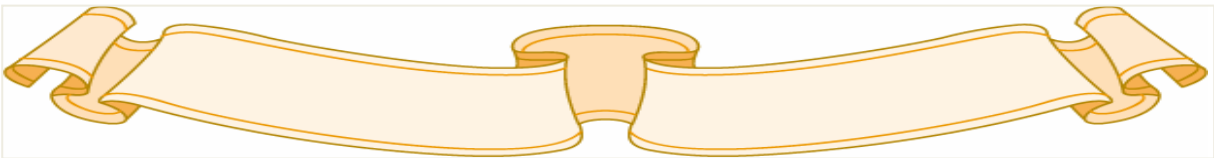
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ  
وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ. لَا لِأَدَاةٍ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ رَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ  
وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 59

سنة 2014

إسهام حاصرات بيطا عن طريق الفم  
في الوَعَاوُومِ الجَلْدِيِّ عند الأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/06/26

من طرف

الآنسة حفيظة المودن

المزودة في 28 يونيو 1988 بتكيوت (ماسة)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الوَعَاوُومِ الجَلْدِيِّ - الطفل - حاصرات بيطا

اللجنة

الرئيس	السيد <b>م. الصبيحي</b> أستاذ في طب الأطفال
المشرفة	السيدة <b>إ. آيت الصاب</b> أستاذة في طب الأطفال
الحكام	السيدة <b>ن. المنصوري</b> أستاذة في جراحة الوجه والفكين والتجميل
	السيدة <b>و. حكار</b> أستاذة مبرزة في طب أمراض الجلد