

RECOMMANDATIONS SUISSES POUR LE TRAITEMENT DES HÉMANGIOMES INFANTILES PAR BÊTABLOQUANTS

Veronika Baghin, Lisa Weibel, Stefanie Häfliger, Agnes Schwieger-Briel, Stéphanie Christen-Zaech, Anna Christina Rast, Christina Bürgler, Kathrin Neuhaus, Dietmar Cholewa, Marie-Anne Morren, Anthony S. de Buys Roessingh, Alexandra Smith, Kristin Kernland, Ricarda Hoop, Yassaman Götti-Alipour, Cécile Balmer, Anne-Marie Calza, Isabelle Luchsinger, Giorgio La Scala, Martin Theiler

Au nom du Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Children (SGVAC).

L'article original a été rédigé en allemand.

Traduit par : Rudolf Schlaepfer

Veronika Baghin

Lisa Weibel

Stefanie Häfliger

Agnes Schwieger-Briel

Stéphanie Christen-Zaech

Anna Christina Rast

Christina Bürgler

Kathrin Neuhaus

Dietmar Cholewa

Marie-Anne Morren

Anthony S. de Buys

Roessingh

Alexandra Smith

Kristin Kernland

Ricarda Hoop

Yassaman Götti-Alipour

Cécile Balmer

Anne-Marie Calza

Isabelle Luchsinger

Giorgio La Scala

Martin Theiler

Introduction

Avec une prévalence de 4 à 5 % les hémangiomes infantiles (HI) sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes pendant l'enfance⁽¹⁾. Depuis la découverte en 2008 de l'efficacité du propranolol dans le traitement des HI problématiques et l'admission en Suisse en 2014, la prise en charge des HI a fondamentalement changé^(2,3). En 2009 ont été éditées les premières « Recommandations suisses pour le traitement des hémangiomes infantiles par propranolol », revues en 2016, au nom de Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood (SGVAC)^(4,5). Les expériences et données disponibles aujourd'hui exigent une mise à jour de ces recommandations. Nouvellement ont été inclus le traitement systémique par d'autres bêtabloquants et le traitement topique des HI.

Quels hémangiomes infantiles nécessitent un traitement ?

Les indications au traitement par propranolol comprennent les situations suivantes⁽⁵⁻⁸⁾:

- HI avec risques vitaux (hémangiomes obstruant les voies respiratoires, hémangiomes multiples du foie e. a.)
- HI avec atteinte fonctionnelle (localisation périoculaire, labiale, nasale e. a.)
- (risque de) ulcération (région des couches e. a.)
- risque de séquelles esthétiques durables

Alors qu'il est relativement aisé d'apprécier les trois premières situations, évaluer le risque de séquelles esthétiquement dérangeantes peut s'avérer difficile et est source de discussions entre médecins traitant·e·s et parents. Bien qu'il soit difficile d'établir une règle générale, ce sont surtout les HI avec une

composante superficielle (rouge) épaisse et les HI avec une taille >1 cm au visage et >2 cm sur le reste du corps qui présentent un risque accru de résidus conséquents⁽⁶⁾ (voir figure 1).

Vu la bonne tolérance et l'excellente efficacité du propranolol, le seuil pour l'indication au traitement s'est sensiblement abaissé. Les arguments esthétiques représentent le mobile le plus fréquent pour un traitement au propranolol des HI⁽⁶⁾.

Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS)

En tant qu'aide à l'identification des HI nécessitant un traitement, a été développé l'Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS)⁽⁹⁾. Ce score est un outil simple et utile pour le quotidien clinique; il est subdivisé en deux parties et permet aux médecins ayant peu d'expérience avec des HI, de décider si l'enfant doit être adressé à un centre pour la mise en place du traitement. On peut télécharger la version numérique de l'IHReS gratuitement sous ihscoring.com/fr/.

Adresser à un centre des malformations vasculaires

Le traitement par propranolol de HI non problématiques peut s'effectuer dans tout centre avec de l'expérience avec cette thérapie. Les HI nécessitant des investigations approfondies (voir tableau 1) et les nourrissons avec des maladies associées ou des HI complexes devraient par contre être adressés, pour une prise en charge interdisciplinaire adéquate, à un centre des malformations vasculaires.

Traitement par propranolol

Le traitement devrait débuter le plus tôt possible, idéalement pendant les premières semaines de vie, le moment du début du traitement a en effet un impact décisif sur le résultat à long terme^(5,6,10). L'algorithme décrivant l'instauration du traitement est présenté dans la figure 2.

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2024.3.1>

Correspondance :
Martin.theiler@kispi.uzh.ch

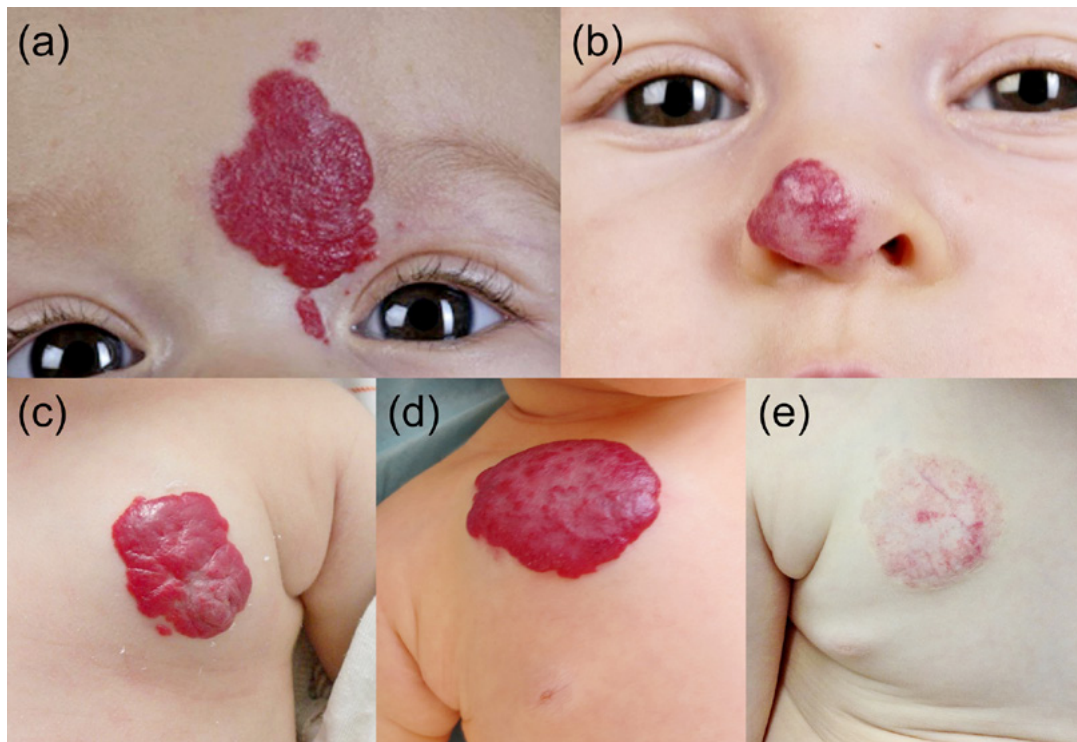


Figure 1. Exemples de HI avec un risque élevé de séquelles esthétiques significatives.

Caractéristiques du HI	Associations possibles	Diagnostic avant traitement
Hémangiome segmentaire (>5cm)	Région de la tête et/ou cou : Syndrome PHACE	Angiographie IRM (crâne, cou), échocardiographie, examen ophtalmologique
	Région lombo-sacrée et/ou siège : Syndrome LUMBAR	IRM abdomen/bassin/colonne
HI multiples (≥5)	Hémangiomes hépatiques, pouvant être associés à une insuffisance cardiaque, à des troubles de la fonction rénale et/ou une insuffisance thyroïdienne	Échographie abdominale - si suspecte : TSH, T3/4 libre, (échocardiographie)
Grands HI sous-cutanés	1. Confirmer le diagnostic, DD ? 2. Complications ? (p. ex. obstruction, volume du shunt)	Échographie, év. angiographie IRM, év. biopsie
Localisation particulière (i) HI Segmentaire Région de la barbe/du cou (ii) Paupière	(i) HI des voies respiratoires supérieures (ii) Glaucome, obstruction, risque d'amblyopie	(i) Si symptômes examen ORL (ii) Examen ophtalmologique (URGENT!)

Tableau 1. HI nécessitant des investigations approfondies.

Syndrome PHACE : (P)osterior fossa and other structural brain malformations; large (H)emangiomas of the face, neck, and/or scalp; anatomical anomalies of the cerebral or cervical (A)rteries; (C)ardiac anomalies/(C)oarctation of the aorta; and (E)ye abnormalities. Syndrome LUMBAR : (L)ower body hemangioma and other cutaneous defects, (U)rogenital anomalies, (M)yelopathy, (B)one deformities, (A)norectal malformations/(A)rterial anomalies, (R)enal anomalies.

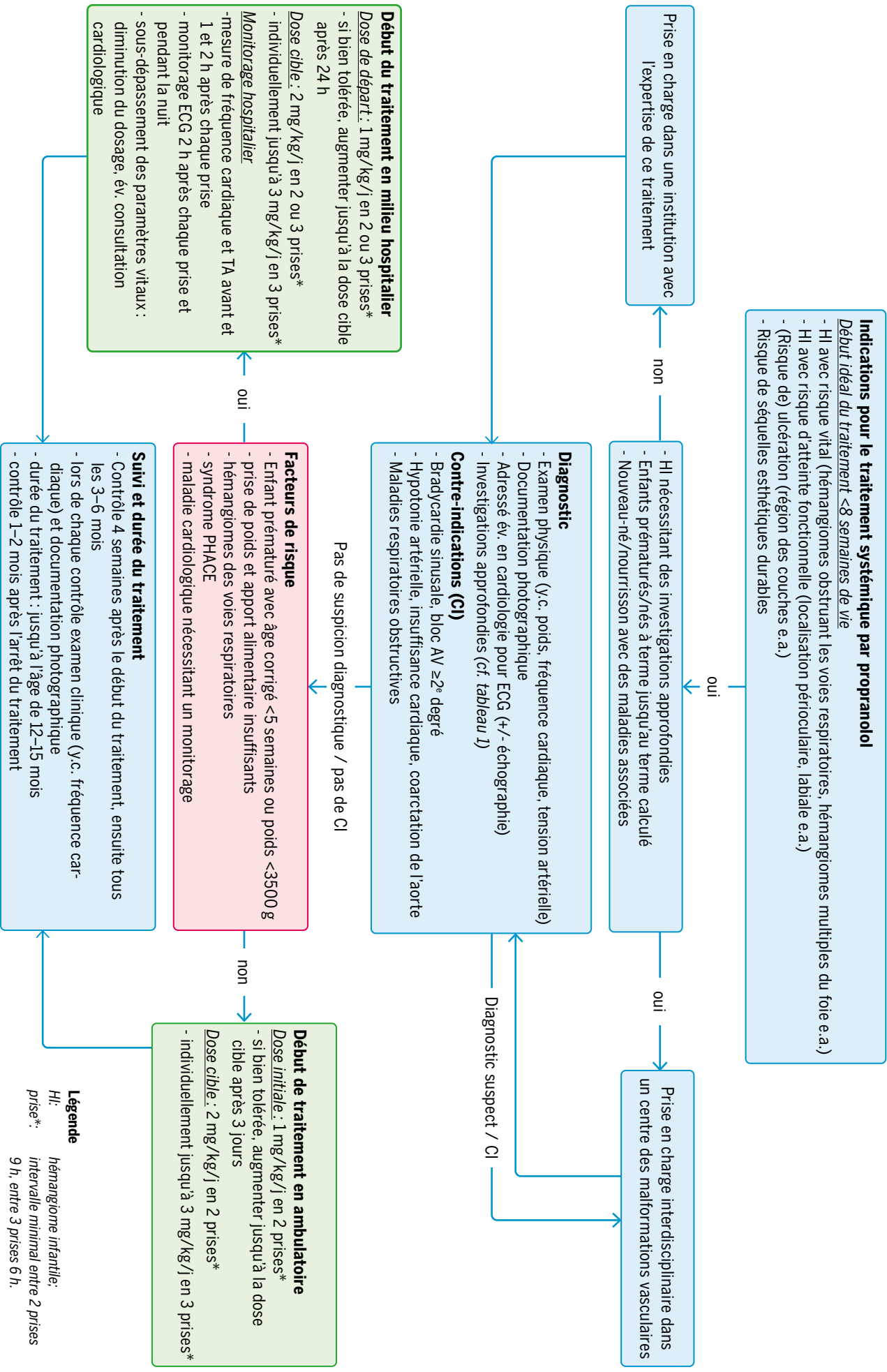


Figure 2. Diagramme du traitement systémique par propranolol de HI complexes.

Démarches diagnostiques avant le traitement

Les contre-indications au propranolol sont rares pendant l'enfance et comprennent les bradycardies sinu-sales, l'hypotension artérielle, l'insuffisance cardiaque, une hyperréactivité bronchique sévère et le bloc AV $\geq 2^\circ$ degré⁽⁵⁻⁸⁾. Une anamnèse détaillée, l'anamnèse familiale (troubles du rythme cardiaque, mort subite d'origine cardiaque, infections des voies respiratoires obstructives/asthme bronchique, lupus/collagénose maternelle) ainsi qu'un examen clinique approfondi centré sur les contre-indications mentionnées sont impératifs en plus de la documentation de la pression artérielle et fréquence cardiaque normale (valeurs adaptées à l'âge cf. *tableau 2*).

La nécessité d'un ECG avant traitement est évoquée de manière controversée, l'ECG d'un nourrisson sans facteurs de risque présentant très rarement des anomalies limitant le traitement^(6,11-13). L'ECG et éventuellement une échographie cardiaque sont indiqués dans les situations suivantes :

- nourrissons avec une auscultation suspecte ou une fréquence cardiaque en dehors des normes pour l'âge
- nourrissons dont l'anamnèse familiale révèle des maladies cardiaques
- nourrissons de mère avec une anamnèse de collagénose.

Un diagnostic approfondi est indiqué dans certaines situations particulières (*voir tableau 1*).

Surveillance des paramètres vitaux lors de l'introduction du traitement

L'expérience grandissante avec le propranolol montre que le risque de complications cardiovasculaires lors de l'introduction du traitement est minime. Dans une large étude, publiée récemment et incluant 783 nourrissons, chez aucun enfant n'ont été observées des épisodes symptomatiques d'hypotension ou brady-

cardie⁽¹⁴⁾. Par ailleurs le suivi prolongé des paramètres vitaux n'a nécessité l'adaptation du dosage chez aucun des nourrissons nés à terme. Dans l'esprit d'une médecine orientée aux ressources et conformément aux recommandations actuelles d'autres pays, l'introduction du traitement peut se faire en général en ambulatoire et sans surveillance spécifique des paramètres vitaux^(6,7,14,15). L'introduction du traitement sous surveillance en milieu hospitalier reste recommandée dans les situations à risque suivantes (cf. *figure 2*) :

- âge corrigé < 5 semaines
- poids < 3500 g
- prise de poids et apport alimentaire insuffisants
- hémangiomes des voies respiratoires
- syndrome PHACE
- maladie cardiologique nécessitant un monitoring
- situation sociale compliquée (p. ex. communication difficile).

La question du monitoring d'une éventuelle hypoglycémie et hyperpotassémie chez des nourrissons très jeunes n'est actuellement pas clarifiée et doit être décidée de cas en cas par le/la médecin traitant-e⁽¹⁶⁾.

Dosage du propranolol

En référence aux recommandations internationales nous recommandons en principe une dose cible de 2 mg/kg/j en deux prises (à un intervalle minimal de 9 heures)^(5-8,15). Une augmentation prudente à 3 mg/kg/j est recommandée en présence de HI à la prolifération rapide ou d'une atteinte fonctionnelle effective ou potentielle. Devant une maladie cardiaque, un syndrome PHACE et chez les enfants prématurés jusqu'au terme calculé nous recommandons de répartir la dose quotidienne sur trois prises, avec un intervalle minimal de 6 heures.

Limite inférieure de la fréquence cardiaque		
Nouveau-né et âge corr. <4 semaines :	>100/min	
Nourrissons 1-12 mois :	>90/min	
Petits enfants >12 mois :	>80/Min	
Limite inférieure de la pression artérielle		
	avant propranolol	après propranolol
Nouveau-né et âge corr. <4 semaines :	55/40mmHg	50/35mmHg
Nourrissons 1-12 mois:	70/40mmHg	70/40mmHg
Petits enfants >12 mois:	70/45mmHg	70/45mmHg

Tableau 2. Limites inférieures adaptées à l'âge de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Traitement des enfants avec un syndrome PHACE (potentiel)

En présence d'HI segmentaires étendus (>5 cm) de la tête et/ou du cou on évoquera obligatoirement un syndrome PHACE (voir tableau 1), les investigations nécessaires étant effectuées idéalement avant le début du traitement par propranolol. Elles ne devraient néanmoins pas retarder le traitement si un début rapide est indiqué. Alors que l'échocardiographie pour exclure une coarctation de l'aorte est impérative, la sécurité du propranolol par rapport aux complications cérébrovasculaires lors du traitement d'un syndrome PHACE est entre temps bien documentée⁽¹⁷⁾. En vue d'un résultat thérapeutique optimal, il est donc possible d'initier le traitement par propranolol avant l'angio-IRM cérébrale. Dans ce cas on débutera avec une dose quotidienne de 0,5 mg/kg/j, en ne dépassant pas 1 mg/kg/j. Nous recommandons en outre de répartir la dose totale sur trois prises quotidiennes.

En fonction du résultat de l'IRM et de la réponse au traitement, la dose est ensuite en général augmentée à 2 à 3 mg/kg/j.

Dosage du propranolol en cas ou risque d'ulcération

L'ulcération est une complication fréquente des HI, notamment pendant les premiers quatre à six mois de vie et engendrent de la douleur, des saignements, des infections des parties molles ainsi que des cicatrices persistantes. Une étude publiée récemment sur les HI ulcérés depuis qu'on traite par propranolol, montre que la mesure la plus importante dans cette situations sont toujours et encore les soins conséquents de la plaie⁽¹⁸⁾. Bien que des données anciennes rapportent une guérison plus rapide de HI ulcérés sous propranolol⁽¹⁹⁾, dans l'étude actuelle mentionnée des doses de propranolol plus élevées étaient associées avec une durée de guérison significativement plus longue. Les auteur-e-s recommandent donc pour les HI ulcérés un dosage initial prudent (<1 mg/kg/j) et une augmentation seulement si l'ulcération est clairement en voie de guérison ou guérie⁽¹⁸⁾.

Tolérance du traitement par propranolol

Les effets indésirables du propranolol sont dans la plupart des cas bénins et transitoires et ne nécessitent que rarement une interruption du traitement^(3,20).

À noter le risque accru d'hypoglycémie et l'aggravation d'une obstruction bronchique sous traitement. Ces effets peuvent être évités par une instruction précise des parents :

- administration du propranolol toujours lors d'un repas
- suspendre le propranolol lors d'une diminution de l'apport alimentaire ou de pertes gastro-intestinales accrues, par exemple dans le cadre d'une infection

- suspendre le propranolol lors d'une maladie obstructive des voies respiratoires nécessitant un traitement.

Parfois les parents relatent un changement des habitudes de sommeil de leur enfant sous traitement par propranolol, les troubles du sommeil étant la cause la plus fréquente d'interruption du traitement⁽²¹⁾. On évoque plusieurs mécanismes par lesquels cette molécule lipophile pourrait influencer le sommeil⁽²²⁻²⁴⁾. Une étude prospective publiée récemment, comparant le sommeil de nourrissons nés à terme avec ou sans traitement par propranolol, a mis en évidence que le médicament n'a qu'un effet limité sur les habitudes de sommeil⁽²⁵⁾. Souvent les troubles du sommeil s'amendent après une à deux semaines malgré la poursuite du traitement. Certains nourrissons semblent par contre plus vulnérables⁽²⁵⁾. Dans ce cas on recommande les mesures suivantes :

- avancer la dose du soir dans l'après-midi, afin que le pic du taux plasmatique ne tombe pas dans la phase d'endormissement (cave : respecter les 9 heures entre deux doses)
- réduire le propranolol à la dose la plus basse encore efficace
- changer pour un bêtabloquant hydrophile (cf. ci-dessous).

Sécurité à long terme du propranolol

La lipophilie du propranolol, avec passage libre à travers la barrière hémato-encéphalique, soulève la question de possibles effets négatifs à long terme du traitement sur le développement neurocognitif⁽²⁶⁾. À ce jour les données de nourrissons et aussi d'enfants plus âgés jusqu'à 7 ans ne confirment pas ces craintes^(25,27-29).

Suivi et durée du traitement

Les contrôles pour évaluer l'effet thérapeutique et la tolérance du propranolol devraient avoir lieu après quatre semaines (pour les hémangiomes à haut risque avant) et ensuite tous les trois à six mois. On recommande un examen clinique, une documentation photographique et la mesure de la fréquence cardiaque. Surtout pendant les premiers mois est nécessaire une adaptation régulière du dosage au poids corporel.

Pour la majorité des HI suffit une durée de traitement de 12 à 15 mois⁽³⁰⁾. Les HI périoculaires profonds ou localisés dans la région des lèvres, du bout du nez et de la parotide ainsi que les HI segmentaires nécessitent souvent un traitement plus long. Une réduction graduelle du traitement n'est pas nécessaire. Un contrôle clinique un à deux mois après l'arrêt du traitement est judicieux afin de déceler une rechute nécessitant un reprise du traitement.

Traitement par d'autres bêta bloquants systémiques

Contrairement au propranolol, les bêtabloquants hydrophiles comme le nadolol ou l'aténolol passent nettement moins la barrière hémato-encéphalique. Si cet avantage théorique a une importance clinique n'est à ce jour pas clair.

Une étude prospective, publiée récemment, comparant le propranolol à l'aténolol montre une efficacité comparable avec moins d'effets indésirables sous aténolol⁽³¹⁾. Surtout les troubles du sommeil et l'agitation étaient significativement moindres, une constatation rapportée aussi par d'autres études^(25,32).

En raison de la quantité de données nettement plus importante, actuellement le propranolol doit clairement être considéré le traitement de premier choix. L'aténolol ou d'autres bêtabloquants systémiques utilisés off-label ne devraient être utilisés qu'en présence d'effets indésirables sous propranolol et par un centre de référence pour le traitement d'hémangiomes.

Traitement par bêtabloquants topiques

Peu de temps déjà après la découverte de l'efficacité du propranolol, plusieurs bêtabloquants ont été appliqués localement pour le traitement de HI. Le traitement topique n'est pourtant indiqué que pour des HI petits, plats et superficiels, surtout dans la région faciale (voir figure 3). En choisissant correctement les HI, cette option thérapeutique est sûre et efficace^(33,34). Une étude récente, randomisée et contrôlée par placebo, a pourtant montré des résultats plutôt décevants de cette forme de traitement⁽³⁵⁾.

En raison de sa disponibilité aisée sous forme de gouttes ophtalmiques, le timolol s'est imposé au

niveau international en tant que bêtabloquant de choix pour le traitement topique⁽⁶⁾. Il faut néanmoins considérer que le timolol est huit à dix fois plus puissant que le propranolol et que chez pratiquement tous les nourrissons se produit une absorption systémique⁽³³⁾. Les taux plasmatiques les plus élevés ont été mesurés suite à l'application de fortes doses, en présence d'hémangiomes épais et de lésions du cuir chevelu chez des nourrissons âgés >6 mois^(36,37). Bien que normalement pas significatives cliniquement, des bradycardies symptomatiques et des hypothermies ont été décrites chez des nouveau-nés avec un poids de <2500 g et des enfants prématurés⁽³⁸⁾.

Le timolol peut être prescrit sous forme de gouttes ophtalmiques (Timoptic-XE® 0,5%) ou de gel (prescription magistrale timolol gel 0,48% : 18.0 g Timoptic 0,5%, 0,72 g hydroxyéthylcellulose 5000). L'utilisation des gouttes ophtalmiques a l'avantage d'un dosage précis et devrait donc être privilégié pour les nourrissons. Le dosage type de Timoptic-XE® 0,5 % est de 1 goutte 2x/j^(6,39). La dose ne devrait pas dépasser 2x2 gouttes par jour. La plupart des fois le traitement est nécessaire jusqu'à l'âge de dix à douze mois.

Si un HI ne répond pas suffisamment au traitement local, on devrait envisager le changement au traitement systémique assez tôt. La combinaison des traitements topiques et systémique n'est pas recommandée.

Aspects assécurologiques

Dans le cadre des adaptations de l'Assurance Invalidité (AI) a été procédé à une révision totale de la liste des infirmités congénitales, entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2022. L'infirmité congénitale 311 (Hémangiome cavernosum aut tuberosum) a été adaptée et les HI ne sont plus reconnus par l'AI que « lorsqu'un traitement complexe (plusieurs traitements au laser, cryothérapies ou opérations avec ou sans

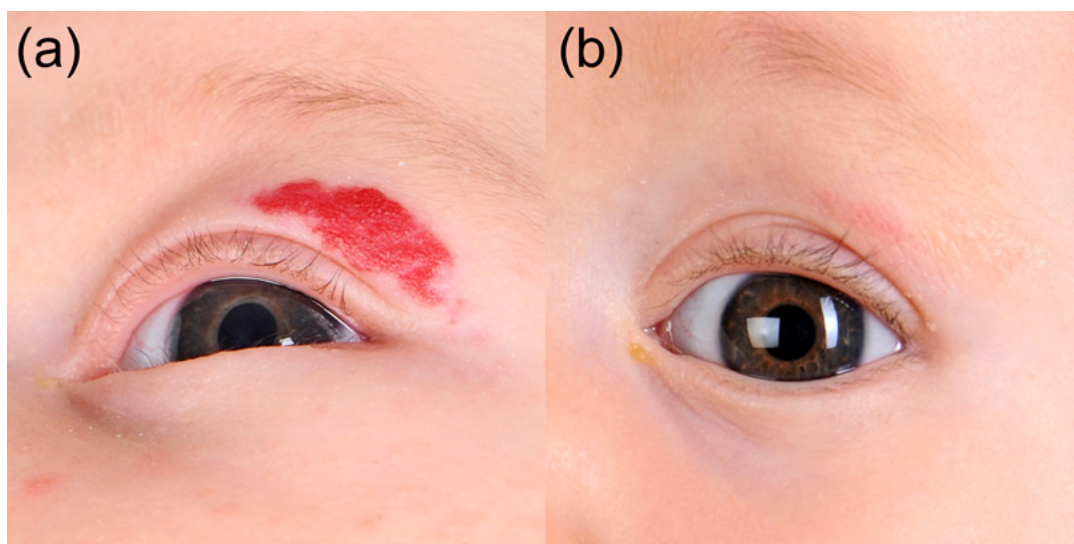


Figure 3. Exemple d'HI éligible pour un traitement topique ([a] âge 1 mois) et évolution sous traitement ([b] âge 5 mois).

traitement médicamenteux préalable) est nécessaire » (www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2021/708/de). La prise en charge des frais du traitement purement médicamenteux des HI incombe donc aux assurances maladie. Entre temps a été admis dans la liste des spécialités (LS) le Hemangiol®.

Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.

Auteur-e-s

Dr. med. Veronika Baghin, Zentrum Kinderhaut, Abteilung Dermatologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich
 PD Dr. med. Lisa Weibel, Zentrum Kinderhaut, Abteilung Dermatologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich
 Dr. med. Stefanie Häfliger, Praxis Dermatologie in Bern
 Dr. med. Agnes Schwieger-Briel, Zentrum Kinderhaut Dermatologie und EB-KIZ, Kinderspital Zürich und Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland
 PD Dr med. Stéphanie Christen-Zaech, Unité de Dermatologie pédiatrique, Département de Dermatologie et Vénérologie, CHUV, Lausanne
 Dr. med. Anna Christina Rast, Zentrum für Dermatologie und Allergologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern
 Dr. med. Christina Bürgler, Pädiatrische Dermatologie, Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern
 PD KD Dr. med. Kathrin Neuhaus, Zentrum Kinderhaut, Zentrum für brandverletzte Kinder und Abteilung plastisch-rekonstruktive Chirurgie, Universitäts-Kinderspital, Zürich
 Dietmar Cholewa, Service de chirurgie de l'Enfant et de l'Adolescent, DFME, CURCP, CHUV, Lausanne
 Dr med. Marie-Anne Morren, Unité de Dermatologie pédiatrique, Département de Dermatologie et Vénérologie, CHUV, Lausanne
 Dr med. Anthony S. de Buys Roessingh, Service de chirurgie de l'Enfant et de l'Adolescent, DFME, CURCP, CHUV, Lausanne
 Dr. med. Alexandra Smith, Pädiatrisch dermatologische Spezialsprechstunde, Zentrum Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital, Winterthur
 Dr. med. Kristin Kernland, Departement Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital Graubünden, Chur
 Dr. med. Ricarda Hoop, Departement Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital Graubünden, Chur
 Dr med. Yassaman Götti-Alipour, Pediatric Dermatology Division, Geneva University Hospitals, Geneva
 Dr. med. Cécile Balmer, Chirurgische Klinik, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Basel
 Dr med. Anne-Marie Calza, Pediatric Dermatology Division, Geneva University Hospitals, Geneva
 Dr. med. Isabelle Luchsinger, Zentrum Kinderhaut, Abteilung Dermatologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich
 Dr med. Giorgio La Scala, Chirurgie pédiatrique plastique, Centre Universitaire Romand de Chirurgie Pédiatrique, Service de Chirurgie Pédiatrique, HUG, Genève
 Dr. med. Martin Theiler, Zentrum Kinderhaut, Abteilung Dermatologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich

Les auteur-e-s n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.