

# Hémangiome infantile du nourrisson et propranolol : une " révolution " thérapeutique. Revue de la littérature

*Infantile hemangioma and propranolol : a therapeutic " revolution ". Literature review*

**L. Yilmaz<sup>1</sup>, C. Dangoisse<sup>1</sup> et P. Semaille<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Clinique de Dermatologie, H.U.D.E.R.F., <sup>2</sup>Médecine générale, Bruxelles

## RESUME

*L'hémangiome infantile (HAI) est la tumeur vasculaire infantile bénigne la plus fréquente. La grande majorité des hémangiomes infantiles régressent spontanément, cependant certains nécessitent une prise en charge spécifique. Le propranolol est proposé dans le traitement de ces hémangiomes infantiles.*

*Le but de ce travail est de comprendre le mécanisme d'action du propranolol sur les hémangiomes infantiles, et de démontrer la bonne tolérance et son efficacité, par une revue de la littérature.*

*Le propranolol, bêtabloquant non cardio-sélectif, utilisé depuis près de 40 ans chez les enfants, connaît une nouvelle indication depuis 2008. Une amélioration nettement significative a été observée chez les enfants atteints d'HAI compliqué (10 %), traités par propranolol. Cette nouvelle indication a fait l'objet de plusieurs publications dans le monde. Les hypothèses concernant le mécanisme d'action restent un effet vasoconstricteur, anti-angiogénique et apoptotique du propranolol sur les différentes cellules constituant l'HAI. La tolérance est globalement bonne et l'efficacité est largement supérieure à tous les types de traitements utilisés à cet effet.*

*En conclusion, la bonne tolérance et la meilleure efficacité du propranolol vis-à-vis de tous les autres types de traitements, font du propranolol une première ligne de traitement dans les cas d'HAI compliqués.*

*Rev Med Brux 2013 ; 34 : 479-84*

## ABSTRACT

*Infantile hemangioma (IH) is the most common benign vascular tumour affecting children. Most infantile hemangiomas are self-limiting, but some require specific treatment. Propranolol has been proposed for the treatment of infantile hemangiomas.*

*The aim of this study is to explore the mechanism of action of propranolol for the treatment of infantile hemangiomas and to demonstrate its safety and efficacy through a review of the literature.*

*The non cardioselective beta-blocker propranolol has been used in a pediatric setting for 40 years and, since 2008, has a new indication. A clearly significant improvement has been observed in the condition of children with complicated IH (10 %) treated with propranolol. This new indication has been widely described in the international literature. Various explanations have been put forward for the mechanism of action including a vasoconstrictor, antiangiogenic and apoptotic effect of propranolol on the different cells making up an IH. Overall tolerance is good and the efficacy markedly superior to that of any other treatments used for this purpose.*

*In conclusion, with its good tolerance profile and superior efficacy versus all the other available therapies, propranolol can be considered to be a first-line treatment for complicated IH.*

*Rev Med Brux 2013 ; 34 : 479-84*

*Key words : infantile hemangioma, children, propranolol*

## INTRODUCTION

L'hémangiome infantile est la plus commune des tumeurs vasculaires bénignes de l'enfance. La plupart régressent spontanément mais certains nécessitent une intervention plus importante en raison des complications ou de formes graves, altérant le pronostic fonctionnel et vital. Alors que le traitement " *gold standard* " de ces hémangiomes était axé sur les corticostéroïdes, un " nouveau " traitement a été découvert en 2006 et rapporté dans le *New England Journal of Medicine* par Léauté-Labrèze *et al.*<sup>1</sup>, en 2008 : le propranolol. A cet article *princeps* feront suite de nombreuses études (avec un essai contrôlé randomisé publié en 2011<sup>2</sup>) à travers le monde, confirmant l'efficacité de ce traitement. A présent, l'octroi de licence du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles par l'*European Medicine Agency* est encore en attente mais elle est accordée pour d'autres indications pédiatriques. Le but de ce travail est de comprendre le mécanisme d'action du propranolol sur les hémangiomes infantiles et de démontrer sa bonne tolérance et son efficacité par une revue de la littérature.

## METHODES

Afin de récolter l'ensemble des articles scientifiques existants et des données probantes sur la thématique de recherche, la base de données *Medline* via *Pubmed* et *OVID*, ainsi que d'autres bases de données telles que " *The Cochrane library* ", " *Clinical evidence* ", " *Up-to-date* ", " *Tripdatabase* " et " *Sumsearch* " avec l'introduction des mots clés selon *MeSh* ou la méthode *PICO* ont été consultées. Les sites de recommandations nationales ont été visités : " *SSMG* ", " *INAMI* ", " *CBIP* " et " *Minerva-EBM* ". Le site de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) a également été pris en compte dans la recherche documentaire. La littérature grise telle que " *google scholar* " a été consultée. Il n'y a pas eu de limitation quant aux types d'articles recherchés. 25 articles publiés dans les langues française et anglaise entre juin 2008 et mars 2012, de différents niveaux de preuves, ont été analysés.

## REVUE DE LA LITTERATURE

### Les anomalies vasculaires

Les anomalies vasculaires représentent un groupe très hétérogène de lésions aussi bien sur les plans anatomique que clinique et biologique. Parfois spectaculaires, elles affectent les parents, et la psychologie de l'enfant dès qu'il commence à en prendre conscience.

Bien que les anomalies vasculaires soient d'apparition fréquente chez les nourrissons, une confusion quant aux différentes terminologies adoptées persiste encore chez les différents spécialistes les prenant en charge, compliquant le diagnostic correct.

Une première classification a été publiée par Mulliken et Glowacki en 1982, classant les différentes anomalies vasculaires en fonction de leur structure biologique et de leur potentiel prolifératif. En 1996, lors d'un congrès de l'ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*), la classification de Mulliken a été adoptée tout en étant légèrement modifiée<sup>3</sup>. La classification des tumeurs vasculaires a été détaillée, et celle des malformations vasculaires, redéfinie en fonction de la composante prédominante des lésions (lymphatique, veineuse, artério-veineuse, capillaire ou mixte) (tableau 1).

**Tableau 1 : Classification des tumeurs vasculaires et malformations vasculaires selon l'ISSVA<sup>3</sup>.**

Tumeurs vasculaires	Malformations vasculaires
Hémangiome - infantile - congénital : RICH, NICH	Lymphatique (bas débit : macrokystique, microkystique)
Hémangioendothéliome kaposiforme	Veineuse (bas débit) Mixte (bas débit)
Angiome en touffe	Artério-veineuse (haut débit)
Granulome pyogénique	Capillaire (bas débit)
Hémangiopéricytome	(ou <i>angiome plan</i> )

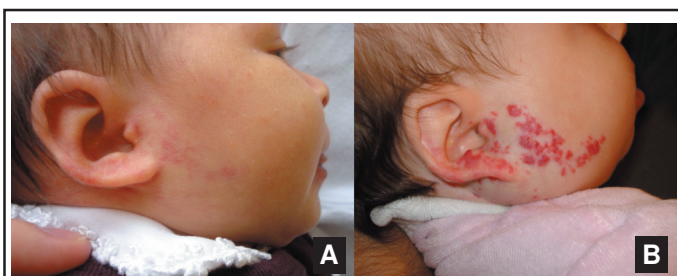
### Hémangiome infantile

#### Epidémiologie et facteurs de risque

L'incidence exacte des HAI est méconnue mais il est estimé une prévalence de 5 à 10 % chez les nourrissons européens<sup>4,6</sup>. Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin (*ratio* 2-3/1), la race européenne, la prématurité, un faible poids de naissance (< 1.500 g), un traitement d'infertilité, une biopsie de villosités choriales<sup>4</sup>, une grossesse multiple, compliquée d'un placenta *praevia* ou d'une pré-eclampsie ou une grossesse survenant à un âge plus avancé<sup>5</sup>. Alors que la majorité des hémangiomes infantiles sont d'apparition sporadique, quelques rares cas d'hémangiomes héréditaires ont été rapportés<sup>5</sup>.

#### Histoire naturelle et localisation

Les hémangiomes infantiles sont solitaires dans 80 % des cas<sup>7</sup>, avec une localisation préférentielle au niveau de la tête et du cou (60 %) et mesurent en moyenne entre 0,5 à 5 cm. Ils sont invisibles ou sous forme de lésions précurseurs (plage anémique ou macule rouge) à la naissance. Ils ont ensuite une évolution caractéristique en trois cycles, avec une phase de prolifération précoce et rapide en 6 à 8 mois, de couleur rouge vif s'ils touchent seulement le derme papillaire (superficiel) et bleutée ou normale s'ils touchent l'hypoderme (sous-cutané) ou mixte (rouge au centre et contour bleuté) (figure 1). Cette phase est suivie par une phase de latence jusqu'à la fin de la première année de vie, et par une régression spontanée en moyenne entre 5 et 7 ans, laissant souvent place à quelques séquelles souvent de type télangiectasiques.



**Figure 1** : Illustration d'un hémangiome infantile " en barbe " pris en charge à l'H.U.D.E.R.F. A) lésion précurseur à la naissance ; B) phase proliférative à 7 mois d'âge.

### Causes et physiopathologie

L'angiogenèse est un processus de formation de néo-vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants, impliquant des mécanismes moléculaires et cellulaires complexes ainsi qu'un équilibre entre les facteurs pro-angiogéniques (bFGF (*basic fibroblast growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), etc.) et anti-angiogéniques (angiostatine, endostatine, TIMP-1, 2, 3 (*tissue inhibitor of metalloproteinases*), etc.) à l'état physiologique mais un déséquilibre à l'état pathologique comme dans les cas d'HAI<sup>8</sup>.

Plusieurs théories divergentes ont essayé de décrypter les cellules souches pluripotentes à l'origine de ces tumeurs vasculaires. Trois hypothèses ont été émises, dont l'une en 2000 suite à la découverte d'un immunophénotypage commun avec les cellules endothéliales placentaires (Fc $\gamma$ R-II (*Fc gamma RII*), mérosine, antigène Lewis Y, GLUT1 (*glucose transporter 1*)). La positivité du transporteur du glucose GLUT1 est devenue un élément incontournable du diagnostic histopathologique en cas de doute sur l'histologie standard. Des gènes similaires à ceux du cordon ombilical et des cellules souches de la moelle ont également été isolés, suggérant que les cellules endothéliales progénitrices monoclonales/polyclonales ou les cellules souches mésenchymateuses pourraient être à l'origine de ces tumeurs<sup>9</sup>. Les deux autres hypothèses émises respectivement en 1994 et 1984, suggéraient que le papillomavirus et une origine hormonale pouvaient être à l'origine de ces HAI. En effet, il avait été découvert des niveaux élevés de 17  $\beta$ -oestradiol et de récepteur à oestradiol chez les petites filles porteuses d'HAI<sup>10</sup> pouvant peut-être expliquer la prédominance féminine.

Pour ce qui est des facteurs pro-angiogéniques, il a été découvert que les VEGF se fixent sur deux types de récepteurs : les VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptors*) 1 et 2 des cellules endothéliales, mais avec une plus grande affinité pour les types 1 que 2. Dans les cellules endothéliales des HAI, des mutations au niveau des gènes des intégrines, des VEGFR2 et de TEM8 (*tumor endothelial marker-8*) ont été isolées, diminuant l'expression des VEGFR1, et augmentant celle des VEGFR2. La liaison du VEGF sur les VEGFR2 surexprimés serait alors responsable de la prolifération anarchique de ces cellules<sup>11</sup>.

La transmission de la plupart des anomalies vasculaires étant non héréditaire, une étude des cas familiaux de malformations vasculaires a mis en évidence des gènes mutés responsables d'une hérédité de type " paradominante " <sup>9</sup>. Une hérédité de ce type pourrait peut-être expliquer les quelques rares cas d'HAI familiaux rapportés dans la littérature.

*Quand faut-il référer à un spécialiste et quand faut-il traiter ?*

Les hémangiomes infantiles sont généralement pris en charge et suivis par le médecin traitant ou le pédiatre. Toutefois, il est conseillé de référer le patient à un dermato-pédiatre en cas d'hémangiome compliqué et/ou grave : les complications locales de type nécrose, ulcération, saignement et surinfection, les formes graves altérant le pronostic fonctionnel des organes de sens (amblyopie, astigmatisme, obstruction nasale), les formes de type miliaire disséminé avec localisation viscérale affectant le pronostic vital, et les formes affectant le pronostic esthétique<sup>12</sup>.

*Quand faut-il faire des examens complémentaires ?*

Dans 90 % des cas, le diagnostic est clinique et basé sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'examen des photographies. En cas de doute diagnostique, une échographie avec Doppler-couleurs et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être nécessaires, pouvant être complétées par une biopsie chirurgicale avec immunomarquage par GLUT1. La réalisation d'examen complémentaires (échographie, IRM) est également importante en cas de bilan d'extension préalable à un éventuel traitement et d'HAI compliqué et/ou grave<sup>6</sup> (tableau 2).

*Le traitement des hémangiomes infantiles compliqués<sup>12</sup>*

Dans 90 % des cas, la régression se faisant spontanément, une abstention thérapeutique est généralement recommandée avec tout de même une surveillance clinique rapprochée et régulière durant la phase de croissance.

Une grande variété de traitements a été utilisée historiquement dont certains sont toujours d'actualité. Citons :

- Les traitements médicamenteux : la corticothérapie, considérée jusque-là, comme un " *gold standard* ", les interférons  $\alpha$  (2 $\alpha$  et 2 $\beta$ ), la vincristine et l'imiquimod ainsi que la bléomycine.
- Les lasers (colorant pulsé, Nd-YAG (*neodymium-doped-yttrium aluminium garnet*), etc.) ont connu une indication limitée due à leur inefficacité sur les lésions profondes avec, en plus, un risque d'ulcération.
- La cryothérapie peut être utilisée dans le traitement des petites lésions superficielles et bien délimitées, en phase proliférative et la chirurgie (excision) dans celui des lésions ne répondant pas aux autres lignes de traitements, compliquées par une ulcération et saignement ou à finalité esthétique.

**Tableau 2 : Formes d'HAI nécessitant la réalisation d'examens complémentaires à la recherche d'anomalies ou de complications associées<sup>6</sup>.**

Situations	Anomalies à rechercher	Examens complémentaires
Hémangiomatose miliaire	Angiome hépatique Autres atteintes si signes cliniques	Echographie hépatique selon anomalies cliniques
Hémangiome volumineux	Décompensation hépatique Décompensation cardiaque	Echographie hépatique Echographie cardiaque
Hémangiome en barbe	Atteinte laryngée	Fibroscopie laryngée
Hémangiome des paupières	Atteinte oculaire Perturbation de l'axe visuel	Examen ophtalmologique
Hémangiome volumineux et systématisé du visage	Syndrome PHACES	Examen ophtalmologique Echographie cardiaque Angioscanner thoracique IRM cérébrale
Hémangiome du périnée	Syndrome PELVIS	Echographie et IRM abdominale et périnéale
Hémangiome de la ligne médiane	Dysraphie spinale	Echographie médullaire IRM de la colonne vertébrale

- Le propranolol, dont l'effet a été découvert en 2006, lors de son administration pour une cardiomyopathie hypertrophique développée dans un contexte de corticothérapie pour HAI étendu de la pyramide nasale a été rapporté dans la littérature pour la première fois en 2008<sup>1</sup>. Actuellement, il est utilisé en première intention par la plupart des dermatopédiatres en Belgique (figure 2).

### Le propranolol et l'hémangiome infantile

Le propranolol, dont les indications sont largement connues par le monde médical, est un  $\beta$ -bloquant non-cardiosélectif, développé dans les années 1960-1970.

#### Contre-indications

Les contre-indications de l'utilisation du propranolol dans le traitement des HAI sont la prématurité, les nouveau-nés (2 premières semaines de vie), les nourrissons souffrant de bronchites obstructives ou d'asthme, d'une pathologie cardiovasculaire, d'une malformation cardiaque congénitale, d'une maladie du système nerveux central ou d'une fonction rénale réduite.

#### Efficacité

Dans les précédentes études d'observation prospectives et rétrospectives, une évolution rapidement favorable avec un changement de couleur virant du rouge au violet en 24 h était décrite, ainsi qu'un ramollissement de la tumeur. De plus, un arrêt de la croissance de la tumeur pouvait être observé en une période allant de 48 h à 1 mois. La régression, par contre, prenait plus de temps ( $\pm 1$  an)<sup>13</sup>. Dans la série de cas de J. Schupp<sup>14</sup> reprenant 55 patients sous propranolol, il a été constaté que les patients plus jeunes répondaient plus vite mais qu'il fallait une



**Figure 2 : Hémangiome infantile compliqué en " barbe " chez un nourrisson de 7 mois pris en charge à l'H.U.D.E.R.F., avant et après 3 mois de traitement par propranolol. A gauche : avant traitement : phase proliférative ; à droite : photographies prises chez le même nourrisson après 3 mois de traitement par propranolol à une dose moyenne de 2 mg/kg/j.**

période de traitement plus longue pour prévenir les rechutes. Dans l'étude rétrospective de M. Saint-Jean *et al.*<sup>15</sup>, les HAI ulcérés localisés au niveau de la tête et du cou présentaient une guérison complète nettement plus rapide que les HAI en d'autres localisations. Dans le seul essai clinique randomisé<sup>2</sup> qui inclut 40 patients âgés de 9 semaines à 5 ans, avec des HAI à tous les stades d'évolution, il a été observé un arrêt de la croissance en plus ou moins 4 semaines, une diminution constante du volume et une amélioration significative de la rougeur et du gonflement préservant la région bleutée en 12 à 24 semaines. Cependant, dans cette même étude, une efficacité complète du propranolol n'a pas pu être démontrée contrairement à ce qui était reporté dans les études prospectives précédentes. Ainsi, dans plusieurs études, les niveaux de réponse ont été classifiés en total et partiel, ces derniers représentant la majorité.

#### *Possibles mécanismes d'action du propranolol dans les cas d'HAI*

- Il a été suggéré que l'arrêt rapide de la croissance et l'effet de blanchissement seraient dus aux propriétés vasoconstrictrices des  $\beta$ -bloquants.
- La régression de l'HAI prenant plus de temps, serait par contre, due à une altération de l'angiogenèse. Les cellules stromales, dendritiques, les péricytes et les mastocytes associés à la prolifération clonale de cellules endothéliales, sont des producteurs d'une multitude de facteurs de croissance pro-angiogénique (bFGF, VEGF, EGF, etc.), responsables d'une angiogenèse pathologique lors de la phase proliférative<sup>13,14-16</sup>.
- Comme une surexpression du VEGF en cas d'hypoxie, provoque une sécrétion de HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-include factor-1 $\alpha$* ) et une stimulation adrénergique, il est alors probable que le propranolol exerce ses effets anti-angiogènes par une diminution de l'expression du VEGF, bFGF (facteurs pro-angiogéniques) et de l'HIF-1 $\alpha$ .
- Le propranolol induirait également une apoptose des cellules endothéliales des capillaires<sup>13</sup>.

#### *Tolérance*

Les bêtabloquants sont utilisés chez le nourrisson depuis près de 40 ans, sans qu'on ait observé des complications mettant en danger la vie de l'enfant. Pour améliorer la tolérance, le propranolol est administré à petite dose et augmenté par palier, pour atteindre une dose efficace de 2-3 mg/kg/j<sup>16</sup>. Les effets secondaires des bêtabloquants sont bien connus. Les plus communs sont l'hypoglycémie, la nervosité, la perturbation du sommeil, les cauchemars, les extrémités froides. Les autres effets secondaires rapportés dans la littérature incluent la bradycardie, l'hypotension artérielle, la somnolence, le bronchospasme, la dépression, les nausées, les vomissements,

la diarrhée, l'insuffisance cardiaque congestive, le reflux gastro-œsophagien, l'hyperkaliémie, le rash médicamenteux psoriasique et l'exacerbation d'infection respiratoire à RSV (virus respiratoire syncytial)<sup>2-15</sup>.

#### *Propranolol versus prednisone ?*

Bien que le " *gold standard* " du traitement des HAI compliqués jusque-là fût la prednisone, très peu de pays avaient accordé une autorisation de mise sur le marché pour cette indication en raison de ses multiples effets secondaires. Depuis la découverte de l'action du propranolol sur les HAI, plusieurs études rétrospectives ont comparé l'efficacité du propranolol à la prednisone. Une de ces études rétrospectives<sup>17</sup> a comparé un groupe de 12 patients traités par propranolol à un groupe traité par prednisone. Les tests statistiques traitant des cas à 1-2-6 mois de traitement continu, mettaient en évidence, une moyenne d'amélioration significativement supérieure dans le groupe traité par propranolol que par prednisone (respectivement : 27,5 % à 1 mois,  $p = 0,007$  ; 25 % à 2 mois,  $p = 0,002$  ; 47,5 % à 6 mois,  $p < 0,001$ ). Une autre étude rétrospective multicentrique<sup>18</sup> démontrait que le traitement par propranolol était cliniquement plus efficace, avec une amélioration de la lésion de 75 % ou plus par rapport à la prednisone ( $p = 0,01$ ) et qu'il était plus rentable et mieux toléré que le corticostéroïde systémique. De plus, il réduit le nombre de cas recourant à une intervention chirurgicale, avec un résultat cosmétique meilleur dans l'ensemble.

#### *Y a-t-il une place pour un traitement local ?*

Un traitement local peut parfois être proposé pour des HAI superficiels et de petite taille. Il s'agit du propionate de clobétasol ou de fluticasone, de l'imiquimod et du timolol gel<sup>19-21</sup>.

#### *Recommandations actuelles du traitement des hémangiomes infantiles compliqués par le propranolol*

Conformément aux données de la littérature et les recommandations des cardio-pédiatres, nous proposons les recommandations suivantes :

- **Indications** : les patients n'ayant pas de contre-indications à être traités par un bêtabloquant et présentant un HAI compliqué et/ou grave : HAI étendu avec risque de décompensation cardiaque, HAI facial péri-orificiel, du cou, du cuir chevelu, des fesses, de la région mammaire, HAI ulcéré, hémangiomatose néonatale diffuse, un syndrome PHACE(S) ou un syndrome PELVIS, à savoir :
  - PHACE(S) : P : anomalie de la fosse postérieure ; H : hémangiome infantile ; A : anomalies artérielles ; C : coarctation de l'aorte et anomalies cardiaques ; E : anomalies oculaires ; S : anomalies sternales ;
  - PELVIS : P : hémangiome périnéal ; E : malformations génitales externes ; L : lipomyéломéningocèle ; V : anomalies viscéro-rénales ; I : anus imperforé ; S : acrochordon de la peau.

- **Début et initiation du traitement** : le plus tôt possible, à minimum un mois d'âge et durant la phase de prolifération de l'hémangiome. Afin d'améliorer la tolérance, le propranolol peut être initié progressivement (avec une dose de départ d'1 mg/kg/j, augmenté par palier pour atteindre une dose efficace de 2-3 mg/kg/j) en ambulatoire et dans certains cas sous monitoring.
- **Surveillance** : avant le début traitement, un avis cardio-pédiatrique avec un examen cardiaque de base (RC (rythme cardiaque), TA (tension artérielle), ECG (électrocardiographie), écho-cardiaque) ainsi qu'une analyse biologique doivent être réalisés.
- **Durée du traitement** : il est conseillé de traiter jusqu'à la fin de la phase de croissance de l'hémangiome infantile (minimum 1 an) et de réduire progressivement la dose à l'arrêt du traitement.

## CONCLUSION

Selon la revue de la littérature, seuls 10 % des HAI requièrent un traitement spécifique.

Après avoir comparé les différents traitements utilisés à cet effet, nous concluons que le propranolol peut être prescrit comme première ligne de traitement dans le cas d'HAI compliqué car il présente une meilleure efficacité et une meilleure tolérance que tous les autres traitements. Malgré que la tolérance soit globalement bonne, sa prescription doit tout de même faire l'objet d'une surveillance stricte compte tenu de l'âge précoce des patients<sup>22</sup>. Son utilisation doit être réservée à des indications précises, nécessitant une confirmation du diagnostic par un spécialiste.

Enfin, la prise en charge des HAI étant pluridisciplinaire, il est donc intéressant que les différents intervenants (médecins généralistes (+ ONE (Office de la Naissance et de l'Enfance)), pédiatres, dermatologues) puissent prendre conscience de l'existence de ce " nouveau " traitement qui a " révolutionné " la prise en charge des HAI compliqués.

## Remerciements

Je remercie les Docteurs C. Dangoisse et P. Semaille pour m'avoir guidée et soutenue tout au long de mon travail, Madame A. Hubert pour avoir relu mon article ainsi que ma famille pour le soutien précieux qu'elle m'a apporté.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïed A : Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2649-51
2. Hogeling M, Adams S, Wargon O : A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011 ; 128 : 259-66
3. Wassef M, Vanwijk R, Clapuyt P, Boon L, Magalon G : Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie. *Ann Chir Plast Esthet* 2006 ; 51 : 263-81

4. Metry Denise W : UptoDate, 2012 [http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-complications-of-infantile-hemangiomas?source=search\\_result&search=hemangioma+infantile%60&selectedTitle=1%7E145](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-complications-of-infantile-hemangiomas?source=search_result&search=hemangioma+infantile%60&selectedTitle=1%7E145)
5. Ziemmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B : Propranolol therapy for infantile haemangiomas : review of the literature. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2010 ; 74 : 338-42
6. Mazereeuw Hautier J : Quand demander des examens complémentaires devant un " angiome " ? *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2007 ; 10 : 306-13
7. Antanya J : Richard Metscape, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/1083849-overview>
8. Robin J-M : Nutranews, 2000. [www.nutranews.org/data/pdf/numeros/fr/nutranews200004.pdf](http://www.nutranews.org/data/pdf/numeros/fr/nutranews200004.pdf)
9. Vikkula M : Pathogenesis and genetics of vascular anomalies. *Ann Chir Plast Esthet* 2006 ; 51 : 282-6
10. Casanova D, Norat F, Bardot J, Magalon G : Les hémangiomes cutanés : aspects cliniques. *Ann Chir Plast Esthet* 2006 ; 51 : 287-92
11. Jinnin M, Medici D, Park L *et al.* : Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1236-46
12. Leonardi-Bee J, Betta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ : Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Issue 5 Art.
13. Storch CH, Hoeger PH : Propranolol for infantile haemangiomas : insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010 ; 163 : 269-74
14. Schupp CJ, Kleber JB, Günther P, Holland-Cunz S : Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma : dosage, duration, adverse, effects, and outcome. *Ped Dermatol* 2011 ; 28 : 640-4
15. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw Hautier J *et al.* : Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011 ; 64 : 827-32
16. Weibel L : Propranolol : un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles. *Forum Med Suisse* 2009 ; 9 : 571-3
17. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondreichak S, Powell J : Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas : a retrospective comparative study. *Ped Dermatol* 2011 ; 28 : 649-54
18. Price JC, Lattouf C, Baum B *et al.* : Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangioma. A Multicenter Retrospective Analysis. *Arch Dermatol* 2011 ; 147 : 1371-6
19. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ : Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 52 : 281-6
20. Ho NT, Lansang P, Pope E : Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas : a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 56 : 63-8
21. Moehle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, Röcken M, Poets CF, Goels R : Topical Timolol for Small Hemangiomas of Infancy. *Pediatr Dermatol* 2012 ; 30 : 245-9
22. Bounameaux H, Calza A-M, de Tonnac N *et al.* : Prise en charge multidisciplinaire des angiomes. *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 287-91

### Correspondance et tirés à part :

L. YILMAZ  
Rue Josaphat 59  
1030 Bruxelles  
E-mail : Leyla.Yilmaz@ulb.ac.be

Travail reçu le 30 décembre 2012 ; accepté dans sa version définitive le 17 mai 2013.