

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2011

N° 2

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Aurélie Trochu

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2011

LES « ANGIOMES » ET LEURS TRAITEMENTS,
UNE SOLUTION THÉRAPEUTIQUE D'AVENIR :
LES BÊTABLOQUANTS

Président :

Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences de Cosmétologie

Membres du jury :

Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie

Mme Martine CHAUVELON, Pharmacien

Sommaire

Introduction	8
Partie I - La peau.....	10
I-1 La structure de la peau	11
I-1-1 L'épiderme	12
I-1-1-1 Les différentes couches de l'épiderme	12
I-1-1-2 Les différents types de cellules et leurs fonctions	14
I-1-1-3 La régulation de l'homéostasie épidermique	15
I-1-2 Le derme	15
I-1-2-1 Les couches du derme	16
I-1-2-2 Les cellules du derme	17
I-1-3 L'hypoderme	17
I-2 Les annexes cutanées	18
I-2-1 Les poils et les follicules pileux	18
I-2-1-1 La structure du poil	19
I-2-1-2 La structure du follicule pileux	19
I-2-2 Les glandes sébacées	21
I-2-3 Les glandes sudoripares	22
I-2-4 Les ongles	23
I-3 La vascularisation de la peau	24
I-3-1 Le système artériel	25
I-3-2 Le système veineux	26
I-3-3 Les glomus neuro-vasculaires	26
I-3-4 Le système lymphatique	26
I-3-5 La formation des vaisseaux sanguins et lymphatiques cutanés	26
I-3-5-1 La vasculogénèse	27

I-3-5-2 L'angiogenèse	27
I-3-5-3 La lymphangiogenèse	28
I-3-6 La régulation du débit sanguin	28
I-4 L'innervation cutanée	29
I-4-1 L'innervation cutanée sensorielle	30
I-4-2 L'innervation cutanée végétative	31
I-5 Les différentes fonctions de la peau	31
I-5-1 La protection de l'organisme	31
I-5-2 Le rôle de la peau dans la perception	33
I-5-3 La thermorégulation	34
I-5-4 Les fonctions métaboliques de la peau	34
Partie II - Les angiomes.....	36
II-1 La classification des angiomes	37
II-1-1 Les tumeurs vasculaires	38
II-1-2 Les malformations vasculaires	38
II-1-2-1 Les formes isolées à flux lent	38
II-1-2-2 Les formes isolées à flux rapide	38
II-1-2-3 Les formes complexes	38
II-2 Les définitions	39
II-3 Les tumeurs vasculaires.....	39
II-3-1 Les hémangiomes infantiles	39
II-3-1-1 L'épidémiologie	39
II-3-1-2 Les aspects cliniques des hémangiomes infantiles	40
II-3-1-3 Les diverses localisations des hémangiomes du nourrisson	41
II-3-1-4 Le diagnostic des hémangiomes infantiles	43
II-3-1-5 L'évolution des hémangiomes infantiles	44

II-3-1-6 Les complications des hémangiomes infantiles	46
II-3-1-7 La physiopathologie des hémangiomes infantiles	48
II-3-2 Les hémangiomes congénitaux	49
II-3-3 L'hémangiome en touffe	51
II-3-4 L'hémangioendothéliome kaposiforme	51
II-4 Les malformations vasculaires	52
II-4-1 Les malformations capillaires : les angiomes plans	52
II-4-1-1 L'angiome plan : la forme habituelle	52
II-4-1-2 Le syndrome Sturge-Weber-Krabbe	54
II-4-1-3 Le syndrome Klippel-Trenaunay	54
II-4-1-4 Le syndrome de Cobb	55
II-4-1-5 Les autres malformations capillaires	55
II-4-2 Les malformations veineuses	56
II-4-3 Les malformations lymphatiques	57
II-4-4 Les malformations artério-veineuses	58
II-4-5 Les malformations vasculaires complexes	60
Partie III - Les Traitements	63
III-1 Les traitements des tumeurs vasculaires	64
III-1-1 Les traitements des hémangiomes infantiles	64
III-1-1-1 Les traitements classiques pour les formes simples	64
III-1-1-2 Les traitements classiques pour les formes graves	65
III-1-1-3 Une nouvelle thérapeutique : les β -bloquants	73
III-1-2 Les traitements des autres hémangiomes	80
III-1-2-1 Le traitement des hémangiomes congénitaux R.I.C.H. et N.I.C.H.	80
III-1-2-2 Le traitement de l'hémangiome en touffe	81
III-1-2-3 Le traitement de l'hémangioendothéliome kaposiforme	81

III-1-2-4 Le traitement du syndrome de Kasabach-Merritt	81
III-2 Les traitements des malformations vasculaires	82
III-2-1 Les traitements des angiomes plans	82
III-2-1-1 Le traitement pour la forme habituelle	82
III-2-1-2 Le traitement du syndrome de Sturge-Weber-Krabbe	84
III-2-1-3 Le traitement du syndrome de Klippel-Trenaunay.....	85
III-3 Les traitements des malformations veineuses	85
III-3-1 La sclérothérapie percutanée	85
III-3-2 La chirurgie	86
III-3-3 Le laser veineux endovasculaire	86
III-3-4 Les mesures préventives	86
III-4 Les traitements des malformations lymphatiques	87
III-4-1 Le traitement de la poussé inflammatoire	87
III-4-2 La chirurgie	87
III-4-3 La sclérothérapie	88
III-4-4 Le laser	88
III-5 Les traitements des malformations artério-veineuses	88
Conclusion.....	91
Bibliographie.....	93
Annexes.....	101

Liste des abréviations

A.F.S.S.A.P.S. : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

A.M.M. : Autorisation de Mise sur le Marché

A.T.U. : Autorisation Temporaire d'Utilisation

b-F.G.F. : basic Fibroblast Growth Factor

C.I.V.D. : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

I.N.F. β : Interféron β

I.S.S.V.A. : International Society for the Study of Vascular Anomaly

Le Y : Lewis Y Antigen

Nd-YAG : Neodymium : Yttrium-Aluminium-Garnet

N.I.C.H. : Non Involuting Congenital Hemangioma

P.C.N.A. : Proliferating Cell Nuclear Antigen

P.D.G.F. : Platelet Derivated Growth Factor

R.I.C.H. : Rapidly Involuting Congenital Hemangioma

T.I.M.P. 1. : Tissue Inhibitor MetalloProteinase 1

T.G.F. α et β : Transforming Growth Factor α et β

V.E.G.F. : Vascular Endothelial Growth Factor

Glossaire

C.I.V.D. : syndrome hémorragique particulier caractérisé par la disparition du fibrinogène du sang circulant. Celle-ci fait suite à une soudaine apparition de facteurs d'activation de la thrombine qui provoque des dépôts de fibrine dans les petits vaisseaux et l'oblitération de ces derniers par des thromboses plus ou moins durables. Ces coagulations multiples ayant consommé le fibrinogène ainsi que les facteurs V et VIII et les plaquettes, le sang devient incoagulable et des hémorragies surviennent.

Desmosome : jonction cellulaire constituée par des épaissements des membranes plasmiques unis par des filaments ; joue un rôle protecteur mécanique.

Hamartome : tumeur bénigne non mélanocytaire.

Monomélisque : désigne tout ce qui se rapporte à un seul membre.

Rénitente : résistant de manière élastique à la pression.

Thrill : frémissement à la palpation.

Introduction

Le terme « angiomes » est fréquemment employé tant par le monde médical que par le grand public, mais que signifie-t-il réellement ? En effet, ce mot est finalement un terme impropre qui recouvre de nombreuses situations cliniques. Avec le temps, ce terme a beaucoup évolué. Maintenant on lui préfère le terme d'anomalies vasculaires superficielles. Le point commun à toutes les formes cliniques est une atteinte spécifique d'un élément de l'arbre vasculaire, et même parfois de plusieurs.

Ces entités sont visibles au niveau cutané. C'est pourquoi la première partie de cette thèse est consacrée aux rappels de généralités sur la peau et les annexes cutanées. Les grandes fonctions de cette enveloppe, intermédiaire entre notre organisme propre et l'environnement extérieur, y sont décrites ainsi que la vascularisation et l'innervation cutanées.

La seconde partie s'attarde tout d'abord sur la classification de ces anomalies, proposée par l'I.S.S.V.A., *International Society for the Study of Vascular Anomaly*, en 1996 : c'est la base de référence pour tout praticien. Puis, les différentes pathologies sont présentées avec leur aspect clinique et leur évolution. Dans toutes ces affections dermatologiques, la clinique reste primordiale, et dans la majorité des cas, l'interrogatoire, l'histoire de la lésion et l'examen clinique permettent d'affirmer le diagnostic et le type d'anomalie vasculaire en cause.

Chaque tumeur vasculaire ou malformation vasculaire relève d'une stratégie de surveillance et d'une prise en charge thérapeutique particulière qui sont traitées dans une troisième partie. Le retentissement psychologique est important. Il doit être pris en compte par le médecin. L'efficacité spectaculaire des β -bloquants, récemment découverte en juin 2008 à la Clinique Pédiatrique de Bordeaux, est abordée dans ce dernier chapitre.

Partie I

La peau

La peau (du latin *tegumentum*, couverture) est issue du même feuillet embryonnaire que celui qui donne naissance au système nerveux, c'est pourquoi certains la considèrent comme un « cerveau étalé ». Elle est l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps humain. Chez l'adulte moyen, elle pèse environ 4 kg (soit environ 7% de la masse corporelle totale) et sa superficie varie entre 1,2 et 2,2 m². L'épaisseur de la peau est de 2 mm en moyenne : 1 mm au niveau des paupières et 4 mm au niveau des paumes de mains et des plantes de pieds.

A la fois souple et résistante, la peau constitue beaucoup plus qu'une simple enveloppe recouvrant notre corps, assurant de nombreuses fonctions : fonction de protection, fonction de thermorégulation, fonction sensorielle, fonction d'échanges, fonctions métaboliques.

I-1 La structure de la peau [30, 66]

Sur un plan structural (Figure 1), la peau est constituée de trois tissus : le plus externe est l'**épiderme** (du grec *epi*, dessus et *derma*, la peau), puis le **derme** et au niveau le plus profond l'**hypoderme** (du grec *hypo*, en dessous).

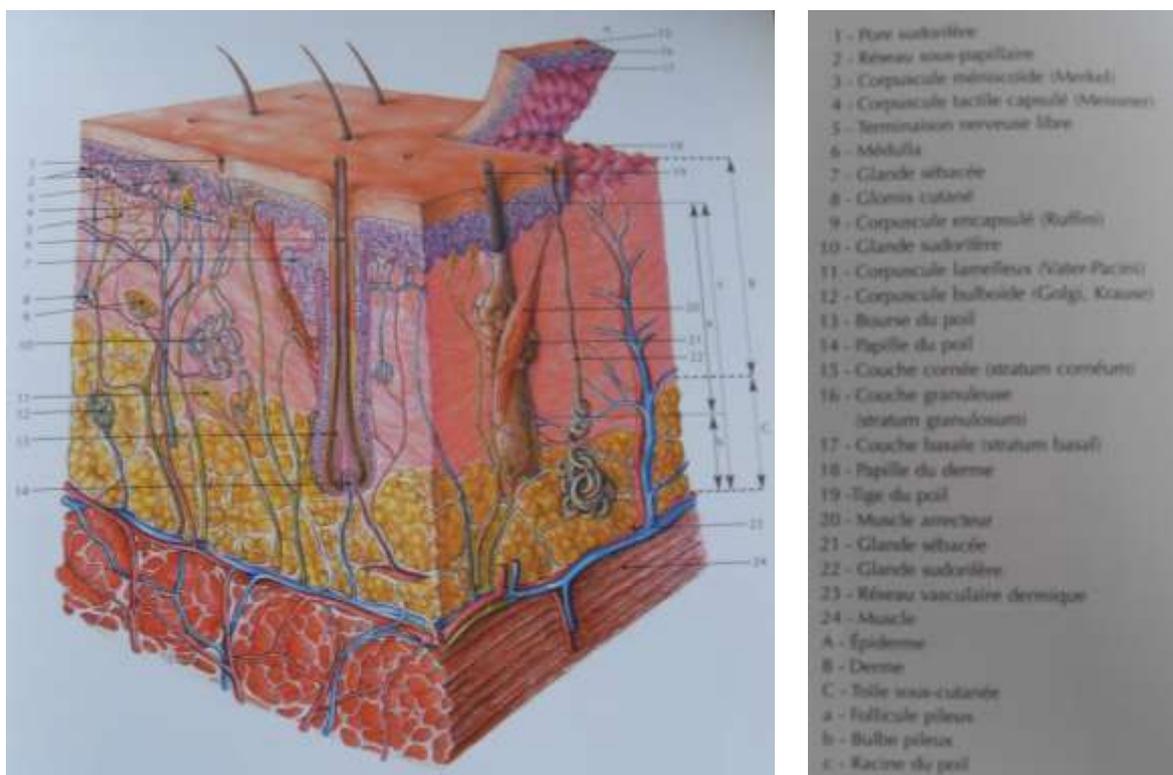


Figure 1 : Structure de la peau [50]

I-1-1 L'épiderme [30, 66]

L'épiderme est la principale structure protectrice du corps. Son épaisseur est environ celle d'une feuille de papier, mais elle varie de 0,05 mm au niveau des paupières à 1,5 mm au niveau palmo-plantaire.

L'épiderme est un épithélium pavimenteux, stratifié et kératinisé : pavimenteux car les cellules de sa couche superficielle sont plates, stratifié car il est constitué de plusieurs assises cellulaires et kératinisé car à ce niveau est synthétisée une protéine particulière, la kératine. Les cellules de l'épiderme sont liées entre elles par des structures intercellulaires, les desmosomes, et sont reliées au derme par la jonction dermo-épidermique.

L'épiderme n'est pas vascularisé, les nutriments provenant du derme pénètrent par diffusion.

On trouve dans l'épiderme, selon la localisation, quatre (peau fine) à cinq (peau épaisse) couches cellulaires composées de **kératinocytes**, **mélanocytes**, **cellules de Langerhans** et **cellules de Merkel**.

I-1-1-1 Les différentes couches de l'épiderme [30, 66]

La peau peut être épaisse ou fine. L'épiderme de la peau épaisse, recouvrant la paume des mains, le bout des doigts et la plante des pieds, est constitué de cinq couches de cellules, ou strates que sont, de l'intérieur vers l'extérieur :

- la couche basale ou Stratum basale ou couche germinative est la couche la plus profonde de l'épiderme, en contact avec la jonction dermo-épidermique ;
- la couche épineuse ou Stratum spinosum ou couche du corps muqueux de Malpighi ;
- la couche granuleuse ou Stratum granulosum ;
- la couche claire ou Stratum lucidum (existant qu'au niveau de la peau épaisse) ;
- la couche cornée ou Stratum corneum qui est la couche la plus superficielle.

La **couche basale** est constituée d'une couche monocellulaire de kératinocytes implantés perpendiculairement sur les papilles du derme. L'activité mitotique intense des

kératinocytes à ce niveau de l'épiderme justifie le nom de couche germinative. En effet, chaque kératinocyte donne naissance à deux cellules-filles identiques, puis l'une migre vers la couche épineuse en commençant sa différenciation et l'autre reste sur place pour se diviser à nouveau. Dans cette couche, on trouve aussi 10 à 20% de mélanocytes et quelques cellules de Merkel.

La **couche épineuse** comporte 5 à 6 strates de grosses cellules polyédriques dont le cytosol contient des tonofilaments constitués de prékéatine résistant à la tension. Ces filaments intermédiaires se rattachent aux desmosomes. Les attaches desmosomiales assurent une grande cohésion entre les cellules et sont responsables, en partie, de la très grande résistance mécanique de cette couche cellulaire. Dans cette partie de l'épiderme, les nombreux kératinocytes présentent une forme irrégulière (hérissée), d'où leur nom de cellules épineuses. Des mélanocytes sont présents dans la couche épineuse ainsi que beaucoup de macrophagocytes intra-épidermiques.

La mince **couche granuleuse** est composée de 3 à 5 strates de cellules dans lesquelles les kératinocytes ont un aspect aplati. Leur noyau et leurs organites commencent à se désintégrer et ils accumulent des granules de kératohyaline et des granules lamellés.

Les granules de kératohyaline favorisent la formation de kératine par sécrétion de substances adhérentes. Les granules lamellés produisent un glycolipide imperméabilisant qui contribue fortement à diminuer la déperdition d'eau dans les couches épidermiques par épaissement des membranes plasmiques.

La **couche claire** n'est présente que dans les zones de peau épaisse. C'est une couche de transition formée de kératinocytes clairs, aplatis et morts, aux contours mal définis. Les cellules épidermiques de cette couche sont trop éloignées des capillaires du derme pour pouvoir se nourrir, par conséquent, elles meurent. C'est à ce niveau que la substance adhérente des granules de kératohyaline s'unit aux filaments de kératine (situés à l'intérieur des cellules) pour rassembler les filaments en rangs parallèles.

La **couche cornée** est la couche la plus superficielle de l'épiderme et peut représenter jusqu'à 75% de son épaisseur. Suivant la localisation, cette couche contient 4 à 20 strates de cellules aplaties complètement kératinisées. Les kératinocytes ne possèdent plus de noyaux, ni d'organites cytoplasmiques, ni de kératohyaline : ce sont des cornéocytes. Ces cellules sont

mortes. Elles se détachent de la peau sous la forme de squames quand la peau est sèche (une personne perd en moyenne 18 kg de pellicules ou squames au cours de sa vie !).

Les cornéocytes sont remplies de fibrilles de kératine et les membranes plasmiques s'épaississent. Les glycolipides présents entre les cellules imperméabilisent cette couche. La couche cornée protège la peau contre les agressions de l'environnement et contre la déperdition d'eau. Elle empêche également la pénétration de substances chimiques et de bactéries dans l'organisme.

I-1-1-2 Les différents types de cellules et leurs fonctions [30, 66]

Les **kératinocytes** (du grec *kéras*, corne) sont les cellules les plus nombreuses, elles représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme. Leur caractéristique principale est la production de kératine selon un processus appelé kératinisation. Les cellules naissent au niveau de la couche la plus profonde de l'épiderme pour se différencier et migrer vers la surface. Au cours de leur migration, elles produisent la kératine qui devient leur constituant majoritaire, puis elles meurent. Les cellules mortes arrivant en surface se détachent sous forme de squames en raison des frottements que subit sans cesse la peau. Ainsi, l'épiderme se renouvelle-t-il tous les 25 à 45 jours.

La kératine est une protéine fibreuse, insoluble dans l'eau, qui confère aux kératinocytes, et par conséquent à l'épiderme, la fonction de protection.

Les **mélanocytes** (du grec *melas*, noir) sont beaucoup moins nombreux que les kératinocytes. Leur fonction principale est la synthèse d'un pigment appelé mélanine existant sous forme de granules, qui s'accumulent au-dessus des noyaux de kératinocytes. La mélanine absorbe les rayons ultra-violets du soleil et protège ainsi les cellules dont l'ADN est sensible à ce type de rayonnement.

Les **cellules de Langerhans** ou **macrophagocytes intra-épidermiques** sont des cellules du système immunitaire. Leur rôle est de défendre l'organisme contre les agressions extérieures.

Les **cellules de Merkel** ou **épithélioïdocytes du tact**, situées à la jonction de l'épiderme et du derme, sont des cellules d'origine nerveuse qui jouent un rôle de récepteur sensoriel du toucher.

I-1-1-3 La régulation de l'homéostasie épidermique [30, 66]

La balance prolifération / différenciation épidermique est sous le contrôle de nombreuses molécules sécrétées localement ou circulantes.

Les kératinocytes produisent des **facteurs de croissance** qui activent ou bloquent les mitoses. L'**E.G.F.** ou *epidermal growth factor*, et le **T.G.F. α** ou *transforming growth factor α* stimulent la prolifération et la migration des kératinocytes vers la surface de la peau. Le **T.G.F. β** ou *transforming growth factor β* , inhibe la prolifération cellulaire et favorise la sortie des kératinocytes du cycle cellulaire. Le **T.N.F. α** ou *tumor necrosis factor α* inhibe la prolifération des kératinocytes et stimule leur différenciation.

Le **calcium** intervient au niveau de cette différenciation. En effet, il existe un gradient calcique croissant depuis les couches profondes vers les couches superficielles. Le **cuivre** a une action dans la synthèse de la kératine. Le **sélénium** permet la stabilisation de cette protéine, en s'incorporant au niveau des ponts disulfures, et diminue les réactions inflammatoires. Le **zinc** joue un rôle au niveau de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes ainsi qu'une activité anti-inflammatoire.

L'**acide rétinolique** inhibe la différenciation épidermique à de fortes concentrations (10^{-6} M) et régule des gènes codant pour des protéines épidermiques.

La **vitamine A** et les hormones androgènes stimulent la division mitotique, alors que la **vitamine D** et les **catécholamines** l'inhibe.

I-1-2 Le derme [30, 66]

Le derme est un tissu fibreux, élastique, beaucoup plus épais que l'épiderme. L'épiderme et le derme sont reliés par une zone d'adhérence, la jonction dermo-épidermique, qui est une surface d'échanges considérable entre les deux tissus.

C'est un tissu vascularisé contrairement à l'épiderme, il est donc riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques.

La majorité des follicules pileux et glandes sébacées résident dans le derme.

I-1-2-1 Les couches du derme [30, 66]

Le derme peut être divisé en deux zones : le **derme papillaire** et le **derme réticulaire**.

Les papilles dermiques et le tissu sous-jacent forment la **zone papillaire**. Cette zone est formée de tissu conjonctif composé de fibres de collagène et d'élastine entrelacées et orientées perpendiculairement à l'épiderme. On y trouve de nombreux vaisseaux sanguins ainsi que des neurofibres.

La surface externe du derme présente un relief accidenté (Figure 1) due aux papilles dermiques (*papilla*, bout de sein). Les papilles dermiques sont pourvues de bouquets capillaires ou de terminaisons nerveuses libres (récepteurs à la douleur) ou des récepteurs au toucher appelés corpuscules tactiles capsulés.

Dans les creux formés par les expansions (que sont les papilles dermiques) se logent les crêtes épidermiques, très développées sur la paume des mains et la plante des pieds. Elles augmentent la friction et la capacité d'adhérence des mains et des pieds. Leur situation, déterminée génétiquement, est propre à chaque individu et ne change pas au cours du temps. Comme les glandes sudoripares s'ouvrent le long des crêtes épidermiques, les bouts des doigts laissent, sur presque tout ce qu'ils touchent, une mince couche de transpiration que l'on peut identifier et que l'on appelle dermatoglyphe ou, plus couramment, empreinte digitale.

La partie majeure du derme est la **zone réticulaire** qui occupe 80% de son épaisseur. L'agencement entrelacé des fibres de collagène et d'élastine donne le nom à cette zone. Elle est constituée de tissu conjonctif dense irrégulier où les fibres s'entrecroisent horizontalement par rapport à la surface de la peau.

Les fibres de collagène confèrent à la peau la résistance et l'élasticité qui lui sont nécessaires pour protéger le derme des éraflures et piqûres. Elles fixent l'eau et contribuent ainsi à maintenir une bonne hydratation de la peau.

Les fibres d'élastine procurent à la peau la capacité de retrouver sa forme après un étirement.

I-1-2-2 Les cellules du derme [30, 66]

Le derme est constitué essentiellement de tissu conjonctif dense et de matériel extracellulaire qui constitue le support solide de la peau.

Les cellules sont celles spécifiques au tissu conjonctif, on y retrouve des fibroblastes qui synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale et les glycoprotéines de structure.

Des cellules de l'immunité sont présentes au niveau du derme, on peut voir des macrophages, des mastocytes et des leucocytes.

Le derme est riche en neurofibres.

I-1-3 L'hypoderme [30, 66]

L'hypoderme ou tissu sous-cutané est formé d'une couche de graisse de réserve ou tissu adipeux blanc. Des expansions de fibres de collagène et d'élastine sont fixées à la partie inférieure du derme.

Son épaisseur est variable en fonction de sa localisation, mince sur le front, épais sur les fesses, mais aussi en fonction du sexe. Le maximum de son épaisseur se situe au niveau des seins, des hanches et des fesses chez la femme tandis que chez l'homme c'est au niveau de l'abdomen et des épaules. On distingue ainsi l'**obésité gynoïde** de type féminin et l'**obésité androïde** de type masculin.

Le tissu adipeux représente chez un individu, en moyenne 15 à 20% du poids corporel correspondant à 50 à 80 milliards de cellules adipeuses ou adipocytes.

L'hypoderme est composé des cellules adipeuses et de tissu conjonctif dans lequel on retrouve des fibroblastes et des pré-adipocytes.

Les adipocytes ont une vacuole dans leur espace intracellulaire riche en triglycérides. Lors d'un amaigrissement ou d'une prise de poids, ces cellules changent rapidement de volume pouvant ainsi passer de 40 à 120 µm de diamètre soit 27 fois en volume.

Ce tissu est donc le plus grand réservoir énergétique du corps humain. Il stocke les lipides sous forme de triglycérides et les libère sous forme d'acides gras et glycérol.

C'est un des sites de transformation des androgènes en œstrogènes, il constitue donc un réservoir substantiel d'hormones stéroïdes.

L'hypoderme relie la peau aux structures sous-jacentes (surtout les muscles) tout en lui accordant suffisamment de jeu pour qu'elle puisse glisser librement sur les structures. Cette fluidité de la peau permet une protection vis-à-vis des coups en les faisant dévier au contact du corps.

Ce tissu absorbe les chocs et isole l'organisme contre les pertes de chaleur, il a une fonction de thermorégulation.

I-2 Les annexes cutanées [30, 66]

Le système tégumentaire comporte, outre la peau, plusieurs annexes dérivées de l'épiderme que sont les poils, les follicules pileux, les ongles, les glandes sudoripares et les glandes sébacées. Chacune de ces annexes contribue au maintien de l'homéostasie de l'organisme.

I-2-1 Les poils et les follicules pileux [30, 66]

Chez l'homme, le nombre de poils est d'environ 5 millions dont 1 million situés sur l'extrémité céphalique et 100 000 sur le cuir chevelu. Ils sont distribués sur toute la surface de la peau sauf la paume des mains, les plantes des pieds et les dermo-muqueuses buccales et génitales.

Il existe trois grands types de poils :

- les **poils terminaux** caractéristiques des zones pileuses, longs, épais et souvent pigmentés ;
- les **poils duveteux** situés sur les zones glabres généralement minces, incolores et d'une longueur inférieure à 2 cm ;
- le **lanugo**, type de poils du bébé encore plus mince et plus court que les duveteux.

I-2-1-1 La structure du poil [30, 66]

Le poil est produit par le follicule pileux. Il est essentiellement constitué de cellules kératinisées fusionnées et mortes. La kératine dure qui compose la majeure partie du poil (et des ongles) est plus solide, plus pérenne et les cellules qui en contiennent ne desquament pas, contrairement à la kératine molle que l'on retrouve dans l'épiderme.

Le poil se divise en deux parties : la **tige** qui s'élève au-dessus de la peau et la **racine** enchâssée dans celle-ci.

Trois zones concentriques de cellules kératinisées constituent le poil. Au centre, on trouve la **medulla** formée de grosses cellules et d'espaces d'air. Le **cortex** enveloppe la medulla. Il est constitué de plusieurs strates de cellules plates. La **cuticule** est la zone la plus externe. Elle est formée d'une simple couche de cellules qui se chevauchent, cette disposition particulière permettant de maintenir la séparation des poils et d'éviter ainsi qu'ils ne se mêlent les uns aux autres.

La cuticule est la zone la plus abondamment kératinisée. Elle renforce le poil, c'est aussi la zone la plus exposée à l'abrasion, ce qui amène les fibrilles de kératine contenues dans le cortex et dans la medulla à se relever, phénomène connu sous le nom de « pointe fourchue ».

Le pigment du poil, la mélanine, est produit par les mélanocytes localisés à la base du poil, puis il est transféré dans les cellules du cortex.

La vitesse de pousse des poils dépend de la région du corps, de l'âge et du sexe mais en moyenne, elle est de 2,5 mm par semaine.

I-2-1-2 La structure du follicule pileux [30, 66]

Le follicule pileux (*folliculus*, petit sac) est une invagination de la surface de l'épiderme qui s'étend jusqu'au derme voire de l'hypoderme au niveau du cuir chevelu (Figure 2). Il est entouré d'un riche réseau vasculaire et nerveux.

La structure des follicules pileux dépend du type de poils produit. Par exemple, les follicules du cuir chevelu sont longs et droits, tandis que ceux qui produisent les poils duveteux sont courts et renflés.

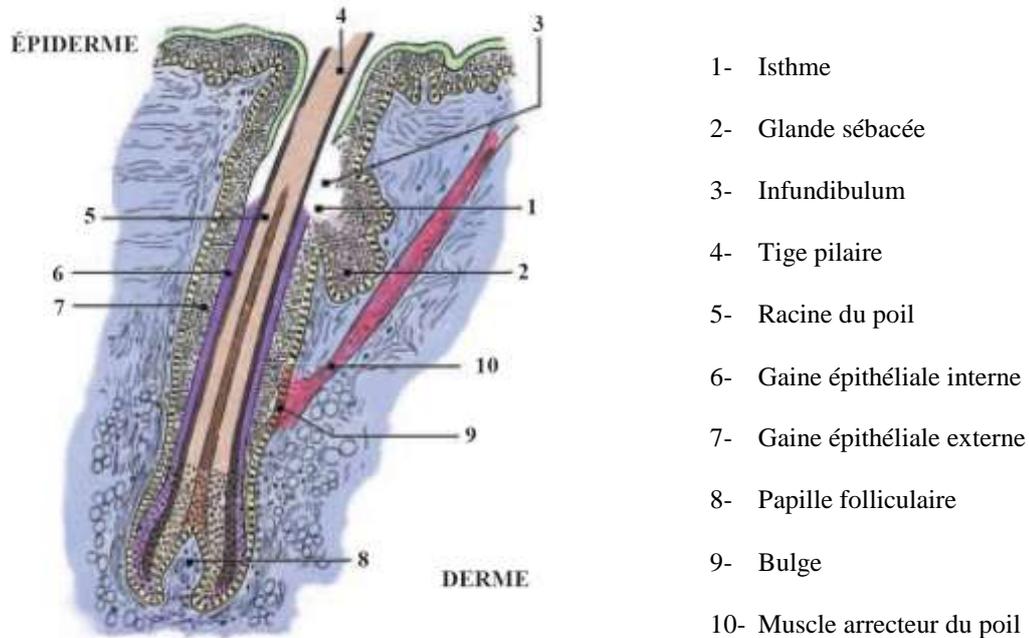


Figure 2 : Schéma d'un follicule pilo-sébacé [30]

La base du follicule est située à environ 4 mm de la surface de la peau, elle s'élargit pour former le **bulbe pileux**. On y trouve une dépression appelée **papille dermique**. Un enchevêtrement de terminaisons nerveuses sensibles s'enroule autour de chaque follicule pour constituer le **récepteur du follicule pileux** ou le **plexus de la racine du poil**. Nos poils jouent donc le rôle de récepteurs sensoriels du toucher.

La **papille dermique** ou **papille du chorion** est innervée et très vascularisée par un réseau de capillaires qui apportent aux cellules du poil les nutriments et les signaux indispensables à sa croissance.

La paroi du follicule pileux est formée de l'extérieur vers l'intérieur :

- d'une **gaine de tissu conjonctif** dérivée du derme ;
- d'une membrane basale épaissie appelée **membrane vitrée** ;
- d'une **gaine de tissu épithélial** externe et interne, résultant d'une invagination de l'épiderme.

Dans la partie inférieure du bulbe pileux, on trouve une zone de division cellulaire active appelée **matrice pileaire**. C'est ici que les nouvelles cellules du poil naissent, et que le transfert de pigment aux futures cellules corticales et médullaires a lieu.

A chaque follicule pileux est associé un faisceau de cellules musculaires appelé **muscle arrecteur du poil** adhérent à un petit renflement pileux, le **bulge**. Quand ces cellules se contractent en réponse au froid ou à la peur cela provoque le redressement du follicule, c'est le phénomène de « la chair de poule ».

L'ensemble poil, follicule pileux et glande sébacée forment l'**unité pilo-sébacée**.

I-2-2 Les glandes sébacées [30, 66]

Les glandes sébacées sont présentes sur tout le corps à l'exception des paumes des mains et des plantes des pieds. Leur taille et leur densité varient en fonction de leur localisation. Elles sont petites et peu nombreuses sur le tronc et les membres ; on en dénombre beaucoup plus et de plus grande taille sur le visage et le haut du dos. Avec l'âge, leur taille augmente mais leur sécrétion diminue.

On distingue 3 types de follicules pilo-sébacés :

- le **follicule barbu** ou **terminal** qui possède un gros poil et une petite glande sébacée. C'est le follicule des cheveux et des poils ;
- le **follicule duveteux** ou **velu** qui comporte un petit pore, un duvet et une glande sébacée volumineuse par rapport à la taille du poil. C'est le follicule du front ou du dos ;
- le **follicule sébacé** qui est constitué d'un large canal dont l'orifice forme un grand pore, souvent visible à l'œil nu et un petit poil invisible avec une glande sébacée importante, multilobée. Seul ce type est générateur d'acné, on le rencontre sur les ailes du nez ou le menton.

Les glandes sébacées sont enfermées à l'intérieur de la gaine conjonctive du follicule pileux au niveau du derme (Figure 2). Elles sont vascularisées, mais pas innervées.

Ce sont des glandes acineuses en grappe constituées de nombreuses couches cellulaires. En périphérie, la couche germinative est constituée de cellules indifférenciées qui se divisent activement et migrent vers le centre. Au centre, on trouve des cellules différenciées, les **séboocytes**, qui contiennent l'équipement enzymatique indispensable à la synthèse des lipides qui s'accumulent jusqu'à l'engorgement : **le sébum**.

La plupart des glandes sébacées sont drainées par le canal pileux. La partie distale du canal pileux s'appelle l'**acro-infundibulum** et a une structure analogue à celle de l'épiderme. La partie proximale ou **infra-infundibulum** est constituée d'un épithélium kératinisé mais sans couche granuleuse si bien que les cellules sont peu adhérentes entre elles et sont donc facilement éliminées avec le sébum.

Le **sébum** (*sebum*, suif) est constitué de lipides et de débris cellulaires et est sécrété dans la partie supérieure du follicule pileux ou parfois vers un pore de la surface du visage. Arrivé en surface, il s'émulsionne et forme le film hydrolipidique cutané.

Il assouplit et lubrifie les poils et la peau, il diminue l'évaporation de l'eau et possède une action bactéricide. Sa sécrétion est sous le contrôle d'hormones en particulier les androgènes.

I-2-3 Les glandes sudoripares [30, 66]

Les glandes sudoripares (*sudor*, sueur) sont réparties sur toute la surface du corps à l'exception des mamelons et de certaines parties des organes génitaux externes. En moyenne un être humain en possède 2,5 millions à la raison de 500 à 1000 par centimètre carré. On distingue deux types de glandes sudoripares, les glandes sudoripares eccrines et les glandes sudoripares apocrines.

Les **glandes sudoripares eccrines** sont les plus nombreuses. Elles sécrètent une sueur limpide et sont responsables de la plus grande partie de la sécrétion sudorale. Les régions palmo-plantaires sont les plus riches en ce type de glandes, ce qui permet une bonne adhérence grâce à une humidification permanente de la surface cutanée. Chez le sujet âgé, le nombre de ces glandes diminue ainsi que leur activité.

Ce sont des glandes exocrines tubuleuses simples pelotonnées, d'environ 5 mm de long. L'extrémité inférieure comprend une partie pelotonnée située dans le derme profond ou à la limite dermo-hypodermique. Les deux-tiers initiaux du peloton correspondent à la partie sécrétoire. La glande se continue par le canal excréteur, relié dans sa partie pelotonnée à la portion sécrétrice par une dilatation, l'**ampoule de Loewenthal**. Le conduit sudorifère est droit sauf dans la partie intra-épidermique, où il a une structure hélicoïdale. Il se termine au niveau d'une crête épidermique inter-papillaire et à la surface de la peau débouche par un

pore. Excepté dans sa partie terminale hélicoïdale, la glande est entourée d'un triple réseau de fibres nerveuses amyéliniques, de capillaires et de fibres élastiques.

La **sueur** primitive est synthétisée par la partie sécrétoire du peloton de la glande eccrine, puis elle est modifiée par des phénomènes de réabsorption et de sécrétion, dans le tube excréteur de la glande, pour aboutir à la formation de la sueur définitive. Cette sécrétion est aqueuse à 99%. Elle contient 0,5% de sels minéraux (majoritairement du chlorure de sodium) et 0,5% de substances organiques. La sueur, issue du phénomène de transpiration, contribue à la prévention du réchauffement excessif du corps mais aussi, de par sa composition, à maintenir une hydratation minimale de la couche cornée de l'épiderme.

Les **glandes sudoripares apocrines** sont localisées dans des zones particulières du derme profond : autour de l'oreille, sous l'œil, sous les aisselles, autour de l'aréole du sein, du nombril et dans les régions ano-génitales. Ce sont des glandes plus grosses que les glandes eccrines. Leur structure est semblable mais le conduit sécrétoire est plus large et débouche dans un follicule pilo-sébacé ou au voisinage de celui-ci.

La sécrétion de ces glandes est visqueuse et laiteuse et s'écoule au niveau des follicules pileux. Elle contient en plus des éléments de base de la sueur eccrine, des lipides et des protéines. La production de sueur apocrine est intermittente et sous le contrôle des hormones sexuelles.

I-2-4 Les ongles [30, 66]

Les ongles sont des annexes cutanées kératinisées, situés sur la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils.

L'ongle appelé aussi **limbe corné** ou **tablette unguéale** ou **plaque unguéale** se présente comme une plaque dure, flexible, lisse et translucide.

Ils sont constitués de **kératine dure** contrairement à l'épiderme qui contient de la kératine molle. La croissance des ongles est continue avec une moyenne de 0,1 mm par jour et est plus rapide pour les doigts que pour les orteils. Il faut 6 mois pour qu'un ongle se renouvelle complètement.

Chaque ongle est constitué d'une **extrémité libre** (Figure 3), d'un **corps** (la partie visible de l'ongle) et d'une **racine** (cachée sous la peau). Les couches profondes de l'épiderme (couches basale et épineuse) qui s'étendent sous l'ongle forment le **lit de l'ongle**.

La partie proximale épaisse du lit de l'ongle appelée **matrice de l'ongle** est responsable de sa croissance. Les cellules produites deviennent de plus en plus kératinisées, et le corps de l'ongle glisse sur le lit vers l'extrémité du doigt. La **lunule**, surtout visible sur les pouces, forme un croissant blanchâtre à la base de l'ongle.

Les bordures proximale et latérales de l'ongle sont recouvertes d'un pli cutané appelé **vallum de l'ongle** ou **repli sus-unguéal**. Le vallum postérieur déborde sur le corps de l'ongle, c'est la **cuticule** ou **éponychium**. La région épidermique située sous l'extrémité du bord libre est appelée **hyponychium**.

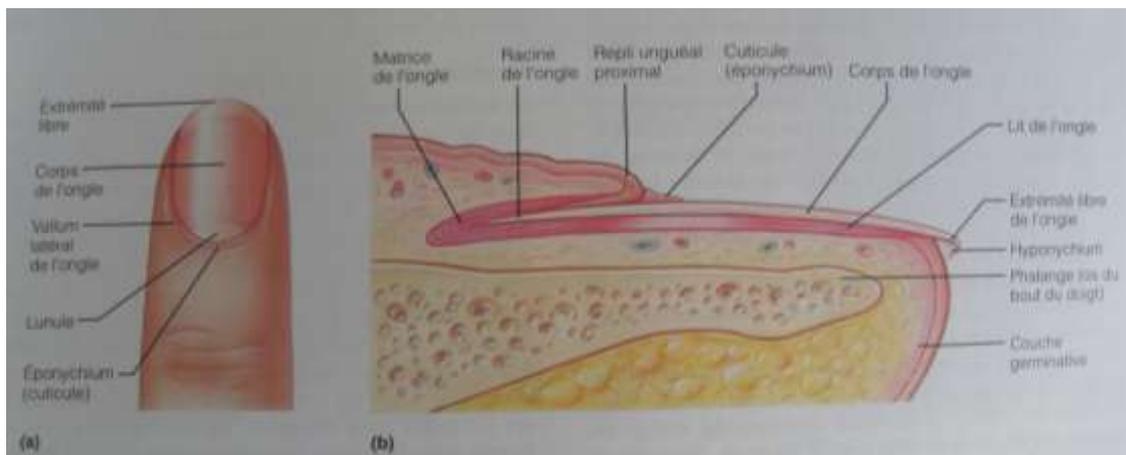


Figure 3 : Structure de l'ongle [30]

I-3 La vascularisation de la peau [53, 79, 84, 86]

La circulation cutanée assure la nutrition et l'oxygénation de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme ainsi que l'élimination des déchets issus de leur métabolisme. Elle participe au maintien de l'homéostasie du milieu intérieur par son rôle important dans la thermorégulation, le maintien de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique de l'organisme.

Les trois couches de la peau ne sont pas toutes vascularisées. En effet, comme nous l'avons vu, l'épiderme est dépourvu de vaisseaux, il est nourri par diffusion des nutriments provenant du derme.

Comme tout système vasculaire, le système cutané est constitué d'artères, en provenance du ventricule gauche, qui véhiculent du sang riche en oxygène. Ces artères se divisent en artérioles qui se terminent en un réseau de capillaires où ont lieu les échanges de

gaz et molécules dissoutes. Puis, les veinules rejoignent les veines qui vont éliminer les déchets.

I-3-1 Le système artériel [53, 79, 84, 86]

La vascularisation artérielle de la peau répond à un schéma d'organisation commun :

- un réseau artériel profond situé au niveau de la jonction dermo-hypodermique appelé **plexus artériel profond** et alimenté par les artères sous-cutanées, qui cheminent parallèlement à la surface de la peau (Figure 4) ;
- un réseau superficiel dans le derme nommé **plexus artériel superficiel** ou **plexus artériel sous-papillaire**, des collatérales rejoignent ces deux plexus.

A partir de ce réseau anastomosé, des collatérales partent en direction des follicules pilo-sébacés et des glandes sudoripares et de fines artéioles se subdivisent pour constituer le système papillaire.

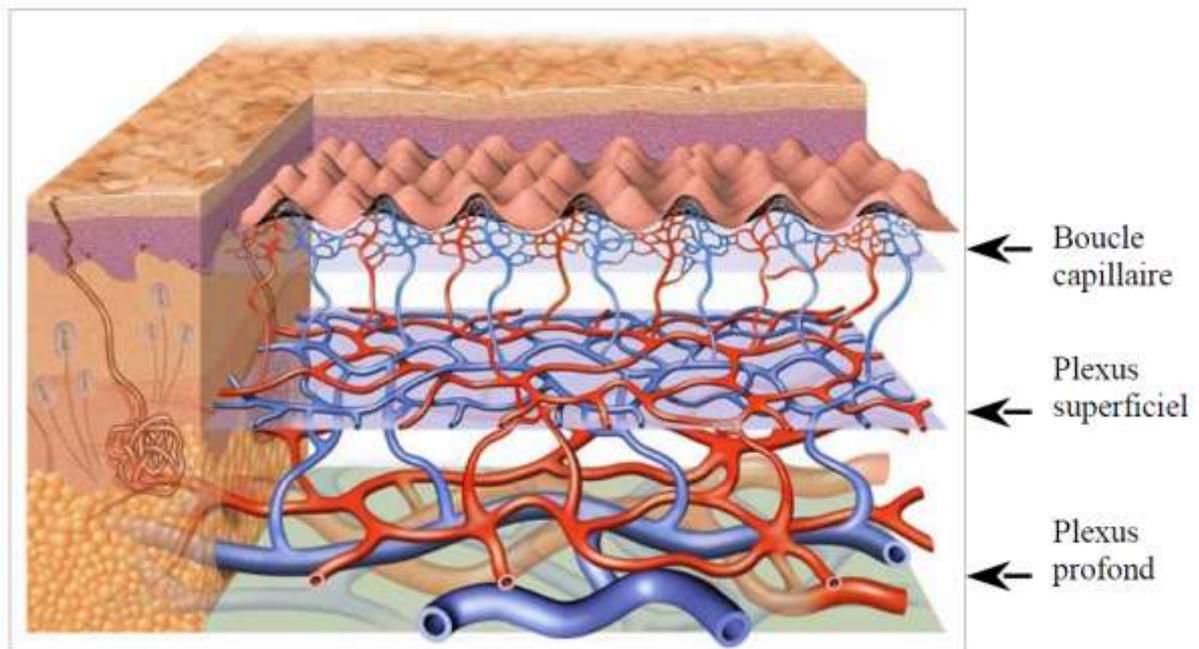


Figure 4 : Schéma de la vascularisation de la peau [39]

I-3-2 Le système veineux [53, 79, 84, 86]

Le réseau veineux est calqué sur le réseau artériel. En partant du réseau capillaire de la papille, on va retrouver un **système veineux superficiel** qui va rejoindre un **système veineux profond** pour se jeter dans les veines sous-cutanées (Figure 4).

I-3-3 Les glomus neuro-vasculaires [53, 79, 84, 86]

Ils sont nombreux au niveau des extrémités : pulpe des doigts, lit de l'ongle, régions palmaire et plantaire, nez, pavillon de l'oreille.

Ce sont des anastomoses artério-veineuses, situées dans le derme qui peuvent s'ouvrir et shunter le réseau capillaire de la papille.

Ils interviennent dans la thermorégulation et sont sous le contrôle du système nerveux végétatif.

I-3-4 Le système lymphatique [53, 79, 84, 86]

Les vaisseaux lymphatiques ont un trajet parallèle à celui du réseau artério-veineux. Le réseau lymphatique débute par des **culs-de-sac lymphatiques** dans la papille dermique et se poursuit par un **réseau lymphatique sous-papillaire** anastomosé et entrelacé avec les réseaux sanguins superficiels pour rejoindre les troncs **lymphatiques sous-cutanés**.

Le système lymphatique profond est doté de valvules.

I-3-5 La formation des vaisseaux sanguins et lymphatiques cutanés [53, 79, 84, 86]

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins résulte de deux processus : la **vasculogénèse** et l'**angiogénèse**. La **lymphangiogénèse** est la formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques.

I-3-5-1 La vasculogénèse [53, 79, 84, 86]

La vasculogénèse est la première étape du développement vasculaire qui a lieu pendant l'embryogénèse. A partir de tissus non vasculaire, le mésoderme, il y a différenciation des hémangioblastes en **cellules progénitrices endothéliales** (E.P.C.) ou **angioblastes** pour former le plexus capillaire primitif. Ces nouvelles cellules sont les précurseurs des cellules endothéliales.

C'est un phénomène qui est limité à la période embryonnaire.

I-3-5-2 L'angiogénèse [53, 79, 84, 86]

L'angiogénèse est le terme employé pour désigner la formation de néovaisseaux à partir de vaisseaux sanguins préexistants. Le plexus capillaire primitif est remodelé, il devient un arbre vasculaire hiérarchisé.

Elle se produit normalement au cours du développement embryonnaire (après la vasculogénèse), ou chez l'adulte, dans des situations particulières, au cours de la régénérescence de l'endomètre, l'adaptation du muscle squelettique à l'effort prolongé, lors de la cicatrisation des plaies ou la formation des granulomes.

Actuellement, deux grands mécanismes d'angiogénèse ont été décrits.

I-3-5-2-1 L'angiogénèse par bourgeonnement [53, 79, 84, 86]

C'est le premier mécanisme à avoir été découvert. Il se déroule selon différentes étapes :

- vasodilatation et perméabilité du vaisseau préexistant ;
- dégradation de la matrice extracellulaire ;
- bourgeonnement d'un segment tubaire par prolifération et migration de cellules endothéliales ;
- formation d'une lumière vasculaire ;
- stabilisation du nouveau vaisseau par interaction des cellules endothéliales avec des péricytes et cellules musculaires lisses avec synthèse d'une nouvelle lame basale.

I-3-5-2-2 L'angiogenèse par intussusception [53, 79, 84, 86]

C'est un mécanisme plus rapide et économique (pas de prolifération cellulaire) : un nouveau vaisseau est formé par subdivision d'un vaisseau existant ou d'un plexus préexistant.

L'angiogenèse est contrôlée par un ensemble de facteurs angiogéniques qui agissent à chacune des étapes. Ces facteurs inducteurs ou inhibiteurs sont produits par les cellules normales (ou tumorales) et il existe un équilibre entre eux.

Un grand nombre de facteurs de natures très variées interviennent dans la formation de ces néovaisseaux et dont tous les mécanismes ne sont pas connus : des molécules d'adhésion (intégrines), des enzymes protéolytiques, des cytokines, la famille des V.E.G.F. et leurs récepteurs, etc.

I-3-5-3 La lymphangiogenèse [53, 79, 84, 86]

C'est le processus de formation des vaisseaux lymphatiques pour constituer un réseau hiérarchisé complémentaire au réseau sanguin. La lymphangiogenèse reste encore un phénomène mal connu, et aurait une origine veineuse.

Lors du développement embryonnaire, les vaisseaux lymphatiques apparaissent après les vaisseaux sanguins. En revanche, au cours de la vie, l'angiogenèse et la lymphangiogenèse se déroulent presque simultanément.

I-3-6 La régulation du débit sanguin [2, 39, 66, 77]

Le débit sanguin est de 0,5 litres par minute en moyenne sur l'ensemble de la peau mais peut varier entre 0,02 et 4,5 litres par minute.

La régulation du débit sanguin est assurée de façon directe par le système nerveux sympathique (dont la stimulation entraîne une vasoconstriction) et de façon indirecte par des *stimuli* mécaniques (le grattage), physiques (la température) ou chimiques (la pression partielle en oxygène, en gaz carbonique ou le pH).

I-4 L'innervation cutanée [30, 39, 66, 69]

L'innervation cutanée est très dense (Figure 5). Dans la peau, on ne retrouve que les axones des neurones, les corps cellulaires étant localisés au niveau des ganglions nerveux spinaux. Les fibres nerveuses sont associées aux **cellules de Schann** fabriquant la gaine de myéline.

La peau est l'organe du toucher, elle joue un rôle sensoriel de relations avec le monde extérieur. Cette fonction est assurée par l'**innervation sensitive**. D'autres fibres, appartenant au système nerveux autonome, innervent les glandes sudoripares, le muscle pilo-moteur et les vaisseaux sanguins : c'est l'**innervation végétative**.

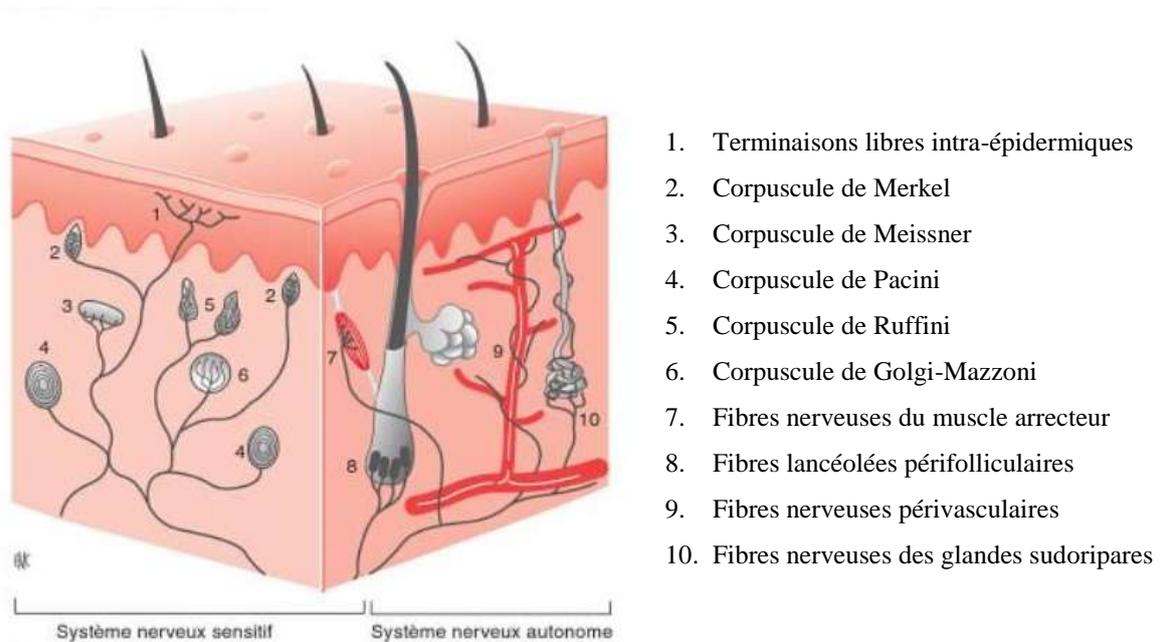


Figure 5 : Schéma du réseau nerveux cutané [69]

I-4-1 L'innervation cutanée sensorielle [30, 39, 66, 69]

Elle est composée essentiellement d'un réseau dermique et de récepteurs. Les fibres nerveuses du réseau dermique forment deux plexus : un **plexus dermique profond** à la jonction dermo-hypodermique et un **plexus dermique superficiel** situé à la jonction du derme papillaire et du derme réticulaire. Ces nerfs cutanés appartiennent au système cérébro-spinal et sont myélinisés sauf à leurs extrémités libres.

A partir du plexus superficiel sous-épidermique, sont issus deux types de terminaisons nerveuses qui constituent en elles-mêmes les **récepteurs sensoriels simples**. Ces récepteurs captent les stimuli mécaniques, thermiques et douloureux.

Les **terminaisons nerveuses** de type **libres** ou **dénudées** ou **lancéolées** sont le premier type de fibres qui est distribué de manière universelle dans l'organisme. Ce sont les récepteurs majoritaires. On les retrouve au niveau du derme papillaire, sous-papillaire et du derme profond. Ils réagissent surtout à la douleur et la température.

Certaines terminaisons nerveuses libres sont liées aux cellules de Merkel et constituent les **corpuscules tactiles non capsulés** ou **disques de Merkel**. Ils jouent le rôle de récepteurs du toucher léger. D'autres terminaisons s'entrelacent au niveau des follicules pileux, ce sont les récepteurs du toucher léger qui détectent le mouvement des poils.

Le deuxième type, minoritaire, est constitué des **terminaisons nerveuses encapsulées**. Le terme « encapsulé » signifie que la terminaison nerveuse est enfermée dans une capsule de tissu conjonctif. Ce sont des récepteurs spécialisés, des **mécanorécepteurs**, les plus connus étant les **corpuscules de Meissner**.

Les corpuscules de Meissner ou **corpuscules tactiles capsulés** se situent dans les papilles du derme dans les zones sensibles et glabres de la peau comme le bout des doigts, la plante des pieds ou les mamelons. On les désigne comme les **récepteurs du toucher discriminant**.

D'autres corpuscules ont été décrits comme par exemple les **corpuscules de Pacini** ou **corpuscules lamelleux**, qui se trouvent dans le derme profond au niveau des doigts, du pénis et du clitoris. Ce type de mécanorécepteurs est stimulé par de fortes pressions ou des vibrations.

I-4-2 L'innervation cutanée végétative [30, 39, 66, 69]

Les fibres neurovégétatives sont en général issues du système nerveux sympathique para-vertébral et ne sont pas myélinisées. Elles innervent essentiellement les muscles arrecteurs des poils, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins.

Les glandes sébacées ne sont pas innervées par le système autonome car elles sont plutôt sous le contrôle hormonal mais leurs canaux excréteurs le sont.

Le système nerveux végétatif contrôle donc la vasodilatation (et par conséquent la thermorégulation), la sécrétion et l'excrétion de sueur et l'arrection des poils.

I-5 Les différentes fonctions de la peau [16, 80]

Les fonctions de la peau et de ses annexes sont multiples et complexes mais indispensables à la vie.

La peau est l'enveloppe de l'organisme. Elle doit par conséquent jouer le rôle de barrière contre l'environnement et tous types d'agressions. Mais c'est aussi un des organes des sens : elle a un rôle sensoriel. Elle a aussi une fonction non négligeable d'échanges dont les échanges thermiques, ce qui lui permet de réguler la température du corps humain. Avec ses annexes, elle intervient au niveau du métabolisme de l'organisme.

I-5-1 La protection de l'organisme [16, 80]

La peau et ses annexes constituent la première barrière face à l'environnement. Elle protège l'organisme vis-à-vis des agressions physiques, chimiques ou biologiques.

La **protection physique** ou **mécanique** est assurée tout d'abord par la couche cornée de l'épiderme qui se renouvelle en permanence et se desquame. Cela réduit le nombre de microorganismes à la surface de la peau. De plus, la couche cornée est imperméable. Les lipides présents entre les cornéocytes permettent de rendre la peau « waterproof », ainsi l'eau extérieure ne peut-elle pas rentrer dans l'organisme. Mais la peau n'est pas totalement impénétrable : elle laisse passer un certain nombre de substances. Inversement ces lipides limitent la perte hydrique, cela évite la déshydratation de la peau. L'élasticité de la couche cornée, due à son hydratation, est une propriété importante de la peau qui lui permet de résister aux étirements, dépressions et frottements.

La peau amortit les chocs. Cette fonction d'amortisseur est due à la structure fibrillaire du derme qui permet le maintien de la tension de la peau et protège ainsi le réseau vasculaire et nerveux. Les coussinets graisseux de l'hypoderme renforcent l'amortissement mais jouent aussi le rôle d'isolant thermique.

La **barrière chimique** est formée par les sécrétions des glandes sébacées et sudoripares. Le film hydrolipidique acide empêche le développement des microorganismes. Un antibiotique naturel, appelé défensine humaine ou peptide h β D-2, est sécrété par les cellules de l'épiderme (kératinocytes). La kératine contenue dans les cellules de la couche cornée est une protéine résistante aux agressions chimiques.

La peau subit aussi les agressions des ultraviolets qui créent des lésions au niveau cellulaire entraînant des modifications au niveau de l'A.D.N. et la production de radicaux libres. Pour se défendre, la peau dispose d'un pigment : la mélanine, synthétisée par les mélanocytes situés dans l'épiderme de la peau. La mélanine absorbe les rayonnements ultraviolets qui pénètrent dans la peau et évite ainsi les conséquences qui sont parfois irréversibles.

La **protection biologique** de la peau est constituée en première ligne par la flore résidant à la surface de la peau, tels que des bactéries, des levures, et probablement certains virus. Cette flore cutanée, par sa présence, assure un équilibre empêchant ainsi l'implantation d'espèces pathogènes. Mais dans la peau, on trouve aussi des cellules de l'immunité qui assurent sa défense, comme par exemple les macrophagocytes intra-épidermiques ou cellules de Langerhans qui ont un rôle de présentation des antigènes aux lymphocytes. Les macrophagocytes du derme sont capables, eux, d'éliminer des virus ou des bactéries qui auraient traversé l'épiderme. Les kératinocytes de l'épiderme peuvent déclencher une réponse inflammatoire au contact d'une substance irritante, ils peuvent eux aussi avoir une fonction de présentation de l'antigène, mais ils peuvent aussi être la cible du système immunitaire en cas d'élimination de cellules anormales.

Face à toutes ces agressions, la peau a la faculté de cicatriser quand il y a eu une lésion. Celle-ci s'opère en trois étapes : la première est la phase vasculaire et inflammatoire. Lors d'une plaie, le sous-endothélium des vaisseaux est mis à nu et provoque l'adhésion des plaquettes, puis se forme le clou plaquettaire, de nombreux facteurs de croissance sont libérés dans la plaie (PDGF, bFGF et TGF α et β) et induisent la migration et l'activation des cellules de l'immunité. La deuxième étape est la phase de réparation tissulaire dermique et

épidermique pendant laquelle il y a prolifération des fibroblastes, angiogenèse, et synthèse de la matrice extracellulaire. Enfin, la dernière étape est la phase de maturation de la cicatrice où l'inflammation peut perdurer jusqu'à deux mois après la fermeture de la plaie.

I-5-2 Le rôle de la peau dans la perception [16, 80]

La peau est l'organe du tact, car elle regroupe un ensemble de capteurs d'informations cognitives grâce aux différents récepteurs sensoriels.

Le *stimulus* active le récepteur ou extrémité dendritique du premier neurone sensoriel, puis, l'influx nerveux remonte jusqu'au corps du neurone situé dans l'un des ganglions cérébro-spinaux. Les influx nerveux représentant des sensations douloureuses circulent dans des fibres nerveuses peu myélinisées, plus lentement (4 à 30 m/s) que les influx nerveux correspondant aux sensations tactiles (30 à 100 m/s).

L'axone du neurone sensoriel pénètre dans la moelle épinière par la racine postérieure. Selon la nature de l'information, il y a deux grandes voies utilisées pour atteindre le cortex cérébral.

Pour les messages cutanés tactiles et de proprioception consciente, c'est la **voie des colonnes dorsales** ou **voie lemniscale**, avec un faisceau de fibres rapides et directes vers le tronc cérébral sans synapse au niveau médullaire. Au niveau du tronc, l'influx nerveux circule vers un deuxième neurone sensoriel, puis vers un troisième au niveau thalamique puis rejoint le cortex somesthésique.

Pour les informations douloureuses ou thermiques, c'est la voie **spino-thalamique** ou **voie extralemniscale** qui est empruntée où le message nerveux subit de nombreux relais pour arriver au cortex.

I-5-3 La thermorégulation

L'organisme doit maintenir une température constante de 37°C, parce que c'est à cette température optimale que les réactions métaboliques se déroulent.

L'hypothalamus reçoit, par l'intermédiaire de thermorécepteurs situés dans le cerveau, la peau et les vaisseaux, les informations sur la température cérébrale, cutanée et sanguine. Ce centre thermorégulateur à partir des messages reçus équilibre la balance **thermogenèse** (production de chaleur) et **thermolyse** (perte de chaleur). Les neurones de ce centre envoient des influx nerveux vers le système vasculaire cutané et les glandes sudoripares.

Dans des conditions normales ou quand la température de l'environnement ne dépasse pas 31°C, les glandes sudoripares sécrètent une quantité moyenne de sueur égale à 500 mL par jour. Si la température extérieure augmente, les vaisseaux du réseau cutané se dilatent et les glandes sudoripares sont stimulées pour qu'elles augmentent leur production.

A l'inverse, lorsque la température extérieure est basse, les vaisseaux sanguins dermiques se contractent. Ainsi un certain volume de sang chaud évite-t-il la peau et ne peut être refroidit. La température de la peau diminue pour s'adapter à l'environnement. Le tissu adipeux de l'hypoderme joue le rôle d'isolant thermique.

I-5-4 Les fonctions métaboliques de la peau [30, 39, 66, 78]

La peau a des fonctions métaboliques puisqu'elle synthétise de la vitamine D dans la partie profonde de l'épiderme. Lorsque les rayons ultra-violetts arrivent au niveau de la peau, les molécules dérivé du cholestérol (Δ^7 -déhydrocholestérol) se transforment en précurseur de la vitamine D (cholécalférol inactif). Après passage au niveau du foie et du rein, la vitamine D (1-25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol) devient active et intervient dans le métabolisme du calcium, dont son absorption au niveau digestif.

L'hypoderme, composé de tissu adipeux riche en lipides, constitue un réservoir d'énergie. Après l'absorption de nutriments, le corps stocke les lipides sous forme de triglycérides au niveau des adipocytes de la peau. Lors d'un effort, les lipides sont déstockés en acides gras, c'est la lipolyse.

Synthèse de la Partie I

La peau est l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps humain. Sur un plan structural, la peau est constituée de trois tissus : l'**épiderme**, le **derme** et l'**hypoderme**.

L'**épiderme** est un épithélium pavimenteux, stratifié et kératinisé. Il n'est pas vascularisé. Selon la localisation, on trouve quatre (peau fine) à cinq (peau épaisse) couches cellulaires. Les cellules de l'épiderme sont les **kératinocytes**, les **mélanocytes**, les **cellules de Langerhans** et les **cellules de Merkel**. La balance prolifération/différenciation épidermique est sous le contrôle de nombreuses molécules sécrétées localement ou circulantes (dont les facteurs de croissance : **E.G.F.**, **T.G.F. α** , **T.G.F. β** et **T.N.F. α**).

Le **derme** est constitué de deux zones : le **derme papillaire** et le **derme réticulaire** (80% de l'épaisseur du derme). Il est vascularisé. La majorité des follicules pileux et des glandes sébacées y résident. Le derme est composé essentiellement de tissu conjonctif dense constitué de fibroblastes et de matériel extracellulaire (élastine, substance fondamentale et glycoprotéines de structure). Des cellules de l'immunité sont présentes. En effet, on retrouve des macrophagocytes, des mastocytes et des leucocytes. Il est riche en neurofibres.

L'**hypoderme** est le plus grand réservoir énergétique du corps humain. Il est constitué des cellules adipeuses et de tissu conjonctif. C'est aussi un des sites de transformation des androgènes en œstrogènes.

Les annexes cutanées sont les **poils** (terminaux, duveteux et lanugo), les **follicules pileux** (barbus, velus et sébacés), les **ongles**, les **glandes sudoripares** (eccrines et apocrines) et les **glandes sébacées**.

Les **systèmes artériel, veineux et lymphatique** de la peau sont organisés selon un même schéma : un plexus superficiel et un plexus profond. La **vasculogenèse** et l'**angiogenèse** sont à l'origine de la création des nouveaux vaisseaux. Pour le système lymphatique, c'est la **lymphangiogenèse**.

L'**innervation cutanée** est dense. Elle est composée par l'innervation sensitive et l'innervation végétative.

La peau assure différents rôles : un rôle de protection (physique, chimique et biologique), un rôle dans la perception et la thermorégulation et un rôle métabolique.

Partie II

Les angiomes

Les angiomes constituent un groupe hétérogène d'affections vasculaires. Le plus souvent congénitaux ou de survenue précoce, ils s'observent à tout âge. Ils peuvent toucher tous les organes, mais c'est la peau qui est atteinte le plus fréquemment. La majorité des angiomes n'a pas de transmission héréditaire.

II-1 La classification des angiomes [8, 15, 33, 47, 71]

Le terme « angiome » est utilisé depuis très longtemps dans le monde scientifique, chaque spécialité médicale ou chirurgicale cherchant à définir sa propre classification. Les très nombreuses formes cliniques posent des problèmes de terminologie, des difficultés de diagnostics ou de stratégies thérapeutiques. Toutes ces anomalies vasculaires, le plus souvent visibles, mais parfois viscérales, ont en commun l'atteinte de vaisseaux. C'est pourquoi peu à peu, le terme « angiomes » a cédé la place à la notion d'**anomalies vasculaires superficielles**.

La classification a beaucoup évolué depuis 1976, date de création à Boston du premier groupe de travail international et multidisciplinaire. Deux chirurgiens, John Mulliken et Anthony Young, créent des réunions de travail qui deviennent l'International Workshop for the Study of Vascular Anomaly (WS). Ces réunions ont lieu depuis cette date tous les deux ans et sont intercontinentales.

En 1982, Mulliken propose une classification basée sur les données évolutives histologiques et hémodynamiques. Celle-ci différencie deux groupes : les **hémangiomes immatures** et les **malformations vasculaires matures**.

En 1990, lors d'un congrès à Amsterdam, l'idée de créer un groupe de réflexions sur les anomalies vasculaires superficielles naît, et c'est deux ans plus tard en 1992 que l'International Society for the Study of Vascular Anomaly ou I.S.S.V.A. fut fondée. Cette société de médecins spécialistes du monde entier a pour but d'améliorer la communication et de promouvoir la recherche dans tous les domaines qui concernent ces anomalies.

En 1996, pendant le congrès de Rome, une classification plus simple est élaborée, basée sur des caractéristiques cliniques, radiologiques, hémodynamiques et histologiques. Deux groupes bien distincts se distinguent.

II-1-1 Les tumeurs vasculaires [8, 15, 33, 47, 71]

Dans lequel on y retrouve :

- les hémangiomes infantiles, en majorité, autrefois appelés angiomes immatures ;
- les hémangiomes congénitaux (R.I.C.H. et N.I.C.H.) ;
- l'angiome en touffes ou angioblastome ;
- l'hémangioendothéliome kaposiforme.

II-1-2 Les malformations vasculaires [8, 15, 33, 47, 71]

II-1-2-1 Les formes isolées à flux lent [8, 15, 33, 47, 71]

- les malformations capillaires : l'angiome plan ;
- les malformations veineuses sporadiques ou familiales : la glomangiomatose et la malformation glomuveineuse ;
- les malformations lymphatiques macrokystiques (le lymphangiome) et microkystiques tissulaires.

II-1-2-2 Les formes isolées à flux rapide [8, 15, 33, 47, 71]

Ce sont les malformations artério-veineuses.

II-1-2-3 Les formes complexes [8, 15, 33, 47, 71]

Sont classées ici :

- les syndromes avec anomalies capillaires : le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe ;
- les syndromes avec malformations veineuses : le syndrome de Bean, le syndrome de Maffucci ;
- les syndromes combinés complexes à flux lent (le syndrome de Klippel-Trenaunay, le syndrome de Protée) et les syndromes combinés complexes à flux rapide (le syndrome de Parkes Weber, le syndrome de Cobb, le syndrome de Bonnet-Dechaume).

II-2 Les définitions [15, 19, 61]

Les deux principaux groupes d'angiomes ou anomalies vasculaires superficielles sont les tumeurs vasculaires, et les malformations vasculaires.

Parmi les **tumeurs vasculaires**, les hémangiomes infantiles sont les plus fréquents. Ce sont de véritables tumeurs avec prolifération cellulaire. Autrefois, ils étaient appelés angiomes immatures, hémangiomes immatures ou angiomes cellulaires. Ces tumeurs bénignes sont caractérisées par une prolifération de cellules endothéliales qui apparaît peu après la naissance. Leur évolution clinique est bien connue, en trois phases, et conduit le plus souvent à la régression de la lésion. Malgré leur grande fréquence, l'origine physiopathologique reste floue.

Les **malformations vasculaires** correspondent aux angiomes matures dans l'ancienne terminologie. Ce ne sont pas des tumeurs, les cellules endothéliales étant quiescentes. Ces malformations sont formées de vaisseaux anormaux ou dysplasiques et peuvent concerner tous les secteurs vasculaires, aussi bien sanguins (capillaires, veineux, artérioveineux) que lymphatiques. Elles sont présentes dès la naissance et n'ont pas tendance à disparaître. Les malformations capillaires (angiomes plans) sont les plus fréquentes. Elles restent visibles et évoluent peu. Les autres malformations peuvent passer inaperçues au début, puis se révéler progressivement ou brutalement à l'occasion d'une poussée évolutive.

II-3 Les tumeurs vasculaires

II-3-1 Les hémangiomes infantiles [19, 61, 71]

Les hémangiomes du nourrisson sont aussi appelés **angiomes immatures**.

II-3-1-1 L'épidémiologie [19, 61, 71]

Les angiomes immatures sont les tumeurs les plus fréquentes de l'enfant, ils touchent 7 à 10% des nouveau-nés, avec une prédominance féminine et chez les prématurés. Ce taux peut atteindre 20% chez les petites filles de moins de 1500 grammes.

Il existe une variabilité inter-ethnique : les hémangiomes sont rares chez les enfants à peau noire et très fréquents chez ceux à peau blanche. Les formes graves et compliquées sont observées plutôt chez les enfants américains d'origine hispanique.

II-3-1-2 Les aspects cliniques des hémangiomes infantiles [11, 15, 19, 42, 61, 71]

Les hémangiomes immatures sont souvent de petite taille (inférieurs à 3 cm dans 75% des cas) et peuvent se présenter sous trois aspects différents.

II-3-1-2-1 L'hémangiome superficiel ou tubéreux encore appelé « l'angiome fraise » [11, 15, 19, 42, 61, 71]

Il est saillant, de couleur rouge vif, bien délimité, de taille variable (d'une tête d'épingle à un segment de membre, Figure 6). Sa surface d'abord lisse puis mamelonnée et irrégulière, ainsi que sa couleur fait penser à une fraise. A la pression, il est non douloureux.



Figure 6 : Hémangiome tubéreux chez une petite fille âgée de 1 an [68]

II-3-1-2-2 L'hémangiome sous-cutané [11, 15, 19, 42, 61, 71]

Plus rare, il forme une masse homogène en relief (Figure 7), sous la peau normale ou légèrement bleutée. Il est de consistance ferme et élastique, chaud mais non pulsatile à la palpation et indolore. Il atteint le derme profond, l'hypoderme et parfois plus il est plus infiltrant encore.



Figure 7 : Hémangiome sous-cutané [59]

II-3-1-2-3 L'hémangiome mixte [11, 15, 19, 42, 61, 71]

C'est la forme la plus fréquente (Figure 8). Il associe les deux formes précédentes tubéreuse et sous-cutanée. La composante tubéreuse se développe en premier puis l'hémangiome s'étend en profondeur en quelques mois.



Figure 8 : Hémangiome mixte [59]

II-3-1-3 Les diverses localisations des hémangiomes du nourrisson [59, 70]

Les hémangiomes infantiles peuvent être uniques ou multiples. Ils sont ubiquitaires. La zone de prédilection pour environ 75% des hémangiomes immatures est la région cervicocéphalique. Par sa localisation et son développement, l'hémangiome peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel, et même le pronostic vital dans 10% des cas.

II-3-1-3-1 Les hémangiomes cutanés de la tête du nourrisson [59, 70]

Elle concerne 45% des nourrissons.

L'hémangiome orbito-palpébral peut entraîner une amblyopie, un strabisme par réduction de la fente palpébrale, une compression du globe oculaire, une infiltration du globe orbitaire ou des muscles oculo-moteurs. Il peut aussi être responsable d'un astigmatisme et/ou d'une myopie par déformation de la cornée.

L'hémangiome de la pointe du nez ou l'**angiome Cyrano** est une localisation particulière qui engendre un préjudice esthétique important comme sa dénomination l'indique. De plus, il peut s'infiltrer entre les cartilages alaires et altérer définitivement leur croissance. Il peut aussi obstruer les narines lorsque son volume augmente.

L'atteinte labiale peut être isolée ou associée à l'atteinte de la joue, des gencives, ou du menton. L'**angiome « tapir »** est le nom donné à l'hémangiome de la lèvre supérieure, qui est plus fréquent. Celui de la lèvre inférieure, plus rare, rend celle-ci hypotonique avec perte de la fonction d'occlusion. Le poids de la tumeur et l'hypotonie créent une expansion labiale inférieure, parfois considérable. Les hémangiomes labiaux posent des problèmes d'alimentation avec des troubles de succion ayant des conséquences sur la prise de poids du bébé.

L'hémangiome du cuir chevelu peut faire craindre une atteinte intracrânienne. En réalité il n'y pas de risque : cette association n'est pas décrite. La régression spontanée de cette tumeur laisse une zone alopécique.

L'hémangiome de l'oreille peut, comme au niveau du nez, altérer définitivement la structure cartilagineuse. Il peut être la cause d'une otite externe sans conséquence sur l'audition, si celle-ci reste unilatérale.

II-3-1-3-2 Les autres localisations particulières des hémangiomes cutanés [59, 70]

Le développement d'un hémangiome au niveau de la région mammaire peut perturber la croissance du sein par compression de l'ébauche mammaire.

La localisation périnéale pose un problème d'hygiène avec la macération. A ce niveau, les hémangiomes immatures s'ulcèrent facilement à cause du maintien quasi constant du milieu humide favorisé par le port de couches. L'ulcération crée des douleurs importantes à la miction et à la défécation.

Les **hémangiomes sous-glottiques** sont des tumeurs profondes. Ils sont associés à un hémangiome cutané étendu « en barbe », touchant symétriquement les régions mandibulaires, mentonnières, cervicales, et la lèvre inférieure. Le nourrisson présente aussi une dyspnée laryngée qui peut s'aggraver en détresse respiratoire aigue.

L'**hémangiomatose miliaire** est caractérisée par une multitude de petits hémangiomes de quelques millimètres de diamètre, diffus touchant l'ensemble du corps. Des hémangiomes viscéraux, en particulier hépatiques, peuvent y être associés. Ces derniers peuvent avoir un retentissement hémodynamique s'ils sont multiples ou volumineux, et peuvent engendrer une insuffisance cardiaque à haut débit.

Les hémangiomes étendus sont rares mais peuvent provoquer des malformations qui varient en fonction de leur localisation. Ils sont rares, et se présentent sous la forme de plaques très étendues, segmentaires. Le **syndrome de P.H.A.C.E.S.** est une association d'Hémangiomes Faciaux et Cervicaux Etendus, à une ou plusieurs malformations systémiques : malformation de la fosse cérébrale postérieure, anomalies artérielles, coarctation de l'aorte, anomalies oculaires, et malformations sternales. Les malformations neurologiques et vasculaires sont les plus fréquentes.

II-3-1-3-3 Les hémangiomes viscéraux du nourrisson [1, 6, 15, 19, 20, 54]

La localisation viscérale la plus fréquente est hépatique. Le risque d'hémangiome hépatique augmente avec le nombre de lésions cutanées ou quand le nourrisson présente un hémangiome segmentaire de grande taille.

Par ordre de fréquence, on retrouve ensuite les hémangiomes touchant le tractus gastro-intestinal. Le risque pour ce type de tumeur est l'hémorragie parfois occulte.

L'hémangiome des voies respiratoires se rencontre en association avec un hémangiome segmentaire facial ou une hémangiomatose miliaire. Il peut entraîner une obstruction, c'est une urgence thérapeutique.

L'atteinte du système nerveux centrale est exceptionnelle. Aucune localisation osseuse n'est décrite.

Ces atteintes viscérales restent rares.

II-3-1-4 Le diagnostic des hémangiomes infantiles [1, 11, 15, 19, 42]

Il repose essentiellement sur un examen clinique, les hémangiomes du nourrisson ayant des caractéristiques communes.

Ces tumeurs cutanées sont de consistance élastique, ferme mais non indurée. A la palpation, elles ne présentent pas de battements ni de frémissements, mais le praticien ressent une augmentation de la chaleur au niveau de la lésion. Ce sont des tuméfactions non soufflantes à l'auscultation.

Les examens complémentaires ne sont réalisés qu'à titre exceptionnel et dépendent de la localisation et de l'extension de l'hémangiome.

L'échographie-doppler couleur, un examen simple et indolore, est réalisé dans certains cas afin d'éliminer une malformation vasculaire. Elle met en évidence une masse richement vascularisée avec des vitesses systoliques élevées et une valeur basse pour l'index de résistance.

L'I.R.M. permet de fixer clairement les limites des hémangiomes par rapport aux structures voisines, lorsqu'ils sont volumineux et profonds. Ce sont des informations à prendre en compte dans le bilan pré-thérapeutique et qui influent sur les décisions finales.

Le scanner est indiqué dans les localisations cervicales par crainte d'une atteinte hépatique, et dans les localisations laryngées sous-glottiques et labiales par crainte d'une déformation des maxillaires.

Une biopsie peut être envisagée au moindre doute du praticien pour éliminer le diagnostic d'une tumeur maligne telle que le rhabdomyosarcome ou le fibrosarcome infantile.

Dans la majorité des cas, le seul geste utile, est la photographie qui permet de suivre objectivement l'évolution de la tumeur.

II-3-1-5 L'évolution des hémangiomes infantiles [20]

Les hémangiomes du nourrisson sont visibles ou non à la naissance (20 à 60% des cas). Ils se développent dans les premiers mois de la vie, se stabilisent dans les 6 à 12 mois, puis régressent lentement en 1 à 10 ans selon les enfants.

II-3-1-5-1 A la naissance [19]

Les hémangiomes immatures sont présents dès la naissance. Ils restent parfois non visibles, mais des signes précurseurs existent. En effet, on peut observer chez certains nourrissons des zones de vasoconstriction (macules plus claires que la peau) ou au contraire des zones de vasodilatation (pseudo angiome-plan).

Leur évolution est stéréotypée en trois phases : une phase de croissance, puis une phase de stabilisation et enfin une phase de régression ou involution.

II-3-1-5-2 La phase de croissance de l'hémangiome [1, 15, 19, 61]

Elle débute dans les premiers jours de vie du nourrisson, puis continue pendant les 6 à 10 premiers mois en moyenne, avec une augmentation rapide et imprévisible de la taille. Cette

phase peut parfois perdurer jusqu'à un an. Au-delà, il est exceptionnel qu'un hémangiome continue à grossir. Dans 80% des cas, l'hémangiome ne fait que doubler sa taille initiale.

La lésion s'étend en surface pour les formes tubéreuses, en profondeur pour les formes sous-cutanées. Pour les formes mixtes, la composante tubéreuse évolue en premier, puis l'hémangiome grandit en profondeur par la suite.

II-3-1-5-3 La phase de stabilisation [15]

Cette phase dure jusqu'à l'âge de 18-20 mois, période pendant laquelle, l'hémangiome ne se développe plus mais il ne régresse pas non plus.

II-3-1-5-4 La phase d'involution [1, 6, 19, 61]

La phase d'involution s'étale sur 12 à 18 mois pour les formes tubéreuses et de 3 à 10 ans pour les formes sous-cutanées et mixtes. A l'âge de 5-6 ans, la disparition complète des hémangiomes est notée dans 70% des cas (Figure 9).

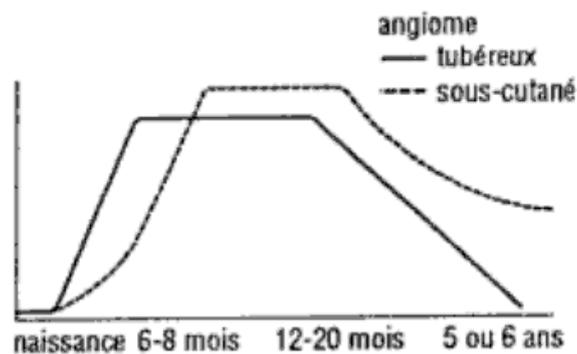


Figure 9 : Profil évolutif des hémangiomes [11]

La régression spontanée des formes tubéreuses commence par un changement de couleur de la lésion, le rouge brillant devenant terne et violacé avec apparition de stries grises ou blanchâtres. Ce phénomène donne un aspect général blanchâtre. Il débute au centre et il se poursuit vers la périphérie.

Pour les formes mixtes, la partie tubéreuse pâlit et s'efface en premier. Puis la composante sous-cutanée change de consistance, elle se ramollit et s'affaisse lentement.

La majorité des hémangiomes régresse totalement sans séquelles et ne nécessite aucun traitement. Dans 30% des cas, les hémangiomes laissent des lésions : pour les formes

tubéreuses, il peut persister une cicatrice télangiectasique, pour les hémangiomes sous-cutanés ou mixtes, un reliquat fibro-adipeux ainsi qu'un sac cutané excédentaire recouverts d'une peau fripée, distendue et dyschromique. Pour certains auteurs, plus l'involution débute de façon précoce et plus elle sera complète. Les séquelles sont d'autant plus importantes que l'hémangiome a été volumineux et a touché une structure déformable.

II-3-1-6 Les complications des hémangiomes infantiles [1, 15, 29, 42]

Une minorité d'hémangiomes (10%) mettent en jeu le pronostic esthétique, fonctionnel voir vital de l'enfant.

L'évolution naturelle de ces hémangiomes du nourrisson est associée à des complications locales ou d'ordre général dépendant de l'étendue et de la localisation.

II-3-1-6-1 Les complications locales [1, 15, 29, 42]

La **nécrose**, présente uniquement lorsqu'il y a une composante tubéreuse, est retrouvée dans les cas d'hémangiomes tubéreux ou mixtes et jamais dans les hémangiomes sous-cutanés purs. Cette complication peut être provoquée par un traumatisme ou apparaître spontanément. Elle constitue un élément qui amorce et accélère la régression de l'hémangiome mais laisse une cicatrice blanchâtre disgracieuse. La nécrose peut s'infecter, surtout au niveau des zones péri-orificielles, ou créer une hémorragie. Elle peut aussi être responsable de problèmes fonctionnels majeurs.

L'**hémorragie** peut être une autre complication. Elle est facilement maîtrisable par compression douce car elle est en général, de faible abondance.

L'**ulcération** survient fréquemment au niveau du périnée et est entretenue par les frottements des couches et la macération. Elle peut aussi compliquer les hémangiomes à peine infiltrés du siège ou des membres inférieurs, ou des hémangiomes segmentaires de la face et des lèvres. Tenace et très douloureuse, elle constitue un véritable problème et est une indication au traitement.

L'**infection** complique souvent les nécroses et les ulcérations. On la traite par des soins locaux antiseptiques et même parfois des crèmes antibiotiques (Fucidine[®]) associés à un traitement oral antibactérien (macrolides).

Les **douleurs** sont généralement associées à d'autres complications telles que la nécrose, l'ulcération ou l'infection. On les retrouve chez les hémangiomes à localisation péri-orificielle, ano-génitale ou labiale lors de la miction, défécation ou la prise alimentaire rendues pénibles.

Les **poussées angiomateuses** sont une augmentation exagérée du volume et de la taille de la lésion pendant la phase de croissance de l'hémangiome. Elles aggravent les complications liées à la localisation de la tumeur.

II-3-1-6-1 Les complications systémiques [15, 29, 51, 60]

La **thrombopénie** est une complication que l'on retrouve chez les hémangiomes volumineux. Elle est due à une séquestration des plaquettes dans la masse tumorale.

Le **syndrome Kasabach-Merritt** est depuis longtemps décrit comme un syndrome qui désigne l'association d'un hémangiome volumineux à une thrombopénie sévère. En 1997, les travaux d'Enjolras et Sarkar ont montré qu'il s'agit d'un phénomène qui survient sur certaines tumeurs vasculaires particulières : l'hémangiome en touffe et l'hémangioendothéliome kaposiforme. Ce sont des tumeurs vasculaires rares, histologiquement différentes des hémangiomes du nourrisson.

Actuellement, on définit le syndrome Kasabach-Merritt comme une association d'une tumeur vasculaire rouge-violacée (Figure 10), d'une thrombopénie, d'un degré variable de coagulation intra-vasculaire disséminée et parfois d'une anémie. C'est une situation grave, en raison du risque hémorragique, par coagulation intra-vasculaire disséminée (C.I.V.D) associée à la consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation dans la tumeur. La mortalité de ce type de syndrome se situe selon les publications entre 10 et 30%. Les hémorragies ou l'invasion de structures vitales par la tumeur en sont les causes.



Figure 10 : Syndrome de Kasabach-Merritt d'installation récente avec tumeur devenue brusquement ecchymotique et luisante [36]

L'insuffisance cardiaque survient dans les hémangiomes viscéraux en particulier hépatique, et dans l'hémangiomatose miliaire cutanée.

L'insuffisance respiratoire est la conséquence d'un hémangiome à localisation cervicale comme par exemple les hémangiomes sous-glottiques.

II-3-1-7 La physiopathologie des hémangiomes infantiles [6, 11, 23, 37, 55, 72, 81, 83]

Il s'agit d'une prolifération clonale bénigne de cellules endothéliales avec formation de néovaisseaux.

Cette prolifération est considérée comme un modèle d'angiogenèse active et dépend d'une balance entre **facteurs d'angiogenèse** et **facteurs d'inhibition**. En phase de prolifération, l'hémangiome exprime fortement des facteurs pro-angiogéniques : b F.G.F., V.E.G.F., collagénases de type IV, P.C.N.A. En phase de régression, on retrouve des taux élevés de facteurs anti-angiogéniques qui conduisent à une apoptose des cellules : T.G.F.β, INF β, TIMP-1.

Des études ont mis en évidence que le phénotype immunohistochimique des cellules endothéliales constituant les hémangiomes est semblable au phénotype des cellules endothéliales placentaires. En effet, le **GLUT-1**, un transporteur érythrocytaire du glucose, est présent à tous les stades des hémangiomes, alors qu'il est indétectable dans la peau et les autres tumeurs vasculaires cutanées ainsi que dans les malformations vasculaires. Trois autres marqueurs sont exprimés par tous les hémangiomes et les cellules placentaires : FcγRII (CD32), Le Y ou Lewis Y Antigen et la mérosine (α2-laminine). Cela signifie que les cellules endothéliales du placenta et celles des hémangiomes auraient une même cellule souche en commun.

Le phénomène initiateur de l'angiogenèse reste encore mal connu malgré la grande fréquence des hémangiomes cutanés. Il pourrait s'expliquer par deux hypothèses : une mutation somatique de précurseurs de cellules endothéliales ou une embolisation de cellules endothéliales d'origine placentaire.

II-3-2 Les hémangiomes congénitaux [3, 34, 36, 43, 71]

Les hémangiomes congénitaux sont des tumeurs rares. Ils se développent *in utero*, le plus souvent au 3^{ème} trimestre, et ne grandissent pas après la naissance. Ils représentent une entité distincte des hémangiomes infantiles, mais il existe des liens physiopathologiques. Fréquemment, ils font l'objet d'un dépistage anténatal, de plus en plus lors d'une échographie de suivi de grossesse, et peut conditionner le mode de naissance.

On distingue deux groupes :

- les **hémangiomes congénitaux rapidement involutifs** ou **R.I.C.H.** (*Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*). En effet, leur involution est très rapide, de 6 à 14 mois en moyenne, et constatée dès les premières semaines de vie ; ils régressent plus vite que les hémangiomes infantiles (Figure 11).
- les **hémangiomes congénitaux non involutifs** ou **N.I.C.H.** (*Non Involuting Congenital Hemangioma*) sont présents à la naissance, évoluent vers une croissance avec l'enfant mais ne régressent jamais.

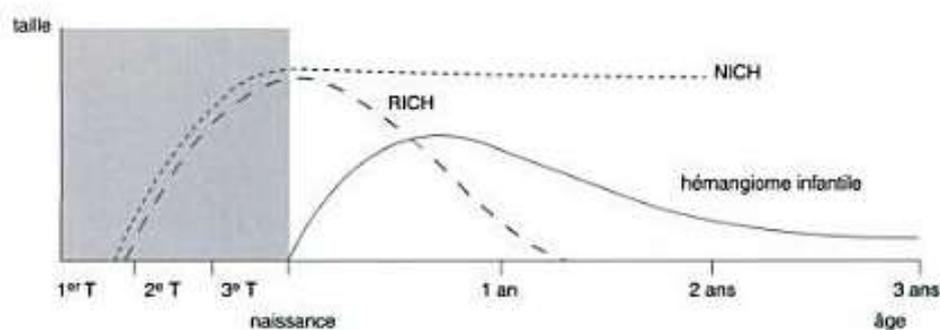


Figure 11: Evolution des hémangiomes infantiles, et congénitaux : RICH et NICH (d'après Mulliken) [3]

Les R.I.C.H. se présentent sous la forme d'une lésion unique, violacée, souvent avec une dépression, une ulcération ou une cicatrice centrale (Figure 12 a). Après régression, il peut persister des téguments lipo-atrophiques en regard (Figure 12 b). On les retrouve plus particulièrement au niveau des membres, au voisinage d'une articulation, et au niveau céphalique, en péri-auriculaire (cuir chevelu, tempes).

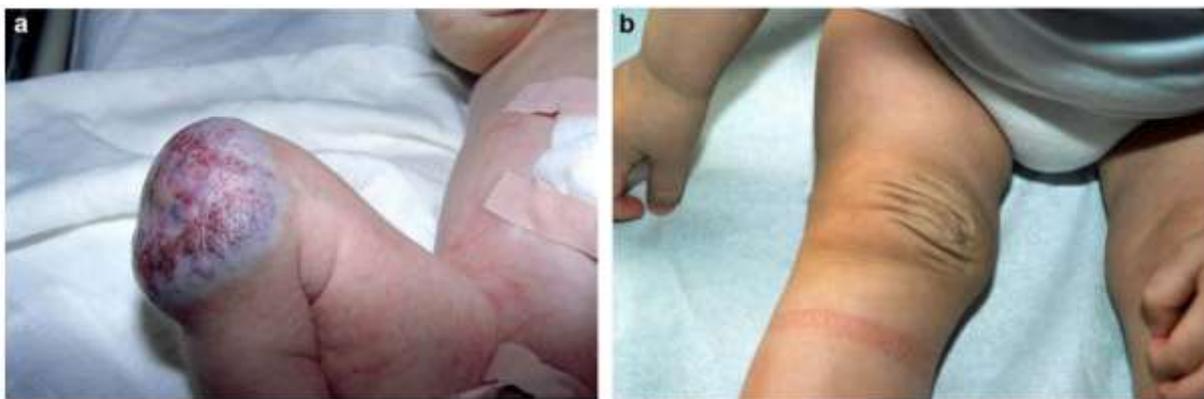


Figure 12 : R.I.C.H. a : à la naissance ; b : après régression spontanée. [36]

Les N.I.C.H. ressemblent à un hémangiome infantile en phase d'involution (Figure 13), avec une architecture lobulée télangiectasique, un halo achromique caractéristique et de larges veines et vaisseaux lymphatiques en périphérie (Figure 14). Ils ont une prédilection pour l'extrémité céphalique (le rebord mandibulaire), les zones proéminentes du genou et du coude, et le tronc.



Figure 13 : N.I.C.H. au niveau du tronc. [36]

Figure 14 : Infiltration jugale d'un N.I.C.H. [36]

II-3-3 L'hémangiome en touffe [3, 6, 34, 71]

C'est une autre tumeur vasculaire cutanée rare. L'**hémangiome en touffe** ou **angioblastome de Nakagawa** (dans la littérature japonaise) est en général acquis mais peut être congénital.

Il se manifeste par des plaques rouges ou une tumeur violacée. Il est constitué de petites touffes capillaires, cernées de vaisseaux semi-lunaires à lumières vides, dispersées jusque dans le derme profond en « grenaille de plomb ». Cette lésion évolue lentement et progressivement, et peut parfois régresser. Son diagnostic est histologique.

Occasionnellement, ces hémangiomes peuvent s'associer à un syndrome de Kasabach-Merritt. Dans ce cas, ils grandissent brutalement formant une tuméfaction pseudo-inflammatoire modérément douloureuse, et ils sont associés à une thrombopénie profonde.

II-3-4 L'hémangioendothéliome kaposiforme [34, 43, 60, 71]

L'**hémangioendothéliome kaposiforme** ou **H.E.K.** est également une tumeur rare, soit congénitale soit acquise et touche plutôt les enfants. Il existe deux formes : une sous-cutanée à localisation crânio-faciale, et une forme viscérale essentiellement rétro-péritonéale.

Il a un aspect proche de l'hémangiome en touffe mais infiltrant la peau plus en profondeur. Les nodules sont plus larges. Ils contiennent des cellules fusiformes et des capillaires allongés leur donnant un aspect pseudo-kaposique. Ce dernier type de lésion angiomateuse n'a pas tendance à régresser. Son diagnostic est aussi histologique.

On retrouve plus fréquemment l'H.E.K. impliqué dans le phénomène de Kasabach-Merritt que l'hémangiome en touffe.

II-4 Les malformations vasculaires [34, 37]

Les malformations vasculaires sont beaucoup moins fréquentes que les tumeurs (2 à 3% de la population) et sans prédominance de sexe. Ce sont des vaisseaux malformés sans prolifération de cellules endothéliales. Elles relèvent d'un processus de dysmorphogenèse qui touche un secteur vasculaire.

Elles sont classées selon le type de vaisseaux concernés. On distingue les malformations vasculaires à flux lent (capillaires, veineuses, lymphatiques) de celles à flux rapide (artério-veineuses).

II-4-1 Les malformations capillaires : les angiomes plans [19, 63]

Les malformations capillaires sont les plus fréquentes et regroupent toutes les formes d'angiomes plans : la forme classique ou « tache de vin », mais aussi les formes complexes telles que le syndrome Sturge-Weber-Krabbe, le syndrome Klippel-Trenaunay et le syndrome de Cobb.

Ce sont des malformations vasculaires à flux lent, c'est-à-dire qu'elles sont hémodynamiquement inactives.

II-4-1-1 L'angiome plan : la forme habituelle [23, 37, 42, 63, 71]

Il se présente comme une macule érythémateuse congénitale, d'où son nom de « tache de vin » ou « envie ». Cette anomalie atteint environ 0,5% des enfants.

L'angiome plan est parfois peu visible à la naissance en raison de l'érythème physiologique. C'est une lésion de coloration variable, du rose pâle au violet foncé, plane, sans relief, sans souffle ni battement, plutôt froide et ne disparaissant pas à la vitro-pression. Sa localisation préférentielle est le visage et les membres, mais il peut toucher n'importe quel territoire cutané (Figure 15). Histologiquement, il correspond à la dilatation des capillaires dermiques surtout dans le derme réticulaire superficiel.



Figure 15 : Angiome plan du tronc [23]

En général, la coloration de la lésion s'estompe au cours du premier mois de vie, puis elle fonce progressivement vers le lie-de-vin et sa taille augmente proportionnellement à la croissance de l'enfant. Elle n'a pas tendance à régresser. Elle peut s'accompagner d'une hypertrophie des parties molles et peut se recouvrir de nodules cutanés violets inesthétiques.

Seule les formes médiofrontales « **le baiser de l'ange** » et cervicale « **la morsure de cigogne** » disparaissent progressivement en un à deux ans. Ce sont des formes particulières, appelées « **taches saumonées** » ou **angiomes plans physiologiques** ou encore **Naevus Flammeus**, et constituent un diagnostic différentiel. Cette lésion est observée chez un nourrisson sur deux.

L'examen clinique, l'interrogatoire et l'histoire de la maladie permettent de diagnostiquer l'angiome plan. Il faut éliminer par la palpation tout battement ou augmentation de chaleur locale anormale qui seraient le témoin d'une malformation artério-veineuse sous-jacente.

Le préjudice majeur de l'angiome plan est esthétique mais il n'y a pas de retentissement régional ni général, à l'exception des formes complexes.

II-4-1-2 Le syndrome Sturge-Weber-Krabbe [23, 37, 40, 62, 71]

Ce syndrome, rare, est aussi appelé **syndrome neuro-oculo-cutané** ou **angiomatose encéphalo-trigéminée**.

Il associe un angiome plan de la première branche du trijumeau au niveau du visage, un angiome méningé de la pie-mère et des anomalies oculaires (glaucome congénital ou angiome choroïdien). L'atteinte cérébro-méningée est responsable d'une épilepsie souvent précoce et grave avec retard psychomoteur. L'atteinte de la deuxième ou troisième branche du nerf trijumeau ne provoque pas ces complications.

Un angiome plan atteignant le front et la paupière supérieure (région V1 du nerf trijumeau) doit faire suspecter ce syndrome et nécessite une I.R.M. cérébrale.

Le diagnostic précoce est souhaitable pour mettre en place un traitement antiépileptique avant même les premières crises convulsives, afin de limiter les conséquences motrices (hémiplégie controlatérale) et psychomotrices (retard d'éveil et perte des acquisitions).

II-4-1-3 Le syndrome Klippel-Trenaunay [6, 23, 34, 82]

C'est un syndrome congénital rare qui regroupe :

- un angiome plan situé au niveau d'un membre (à composantes capillaires et lymphatiques), surtout les membres inférieurs ;
- des anomalies du trajet et du développement des veines (varices) ;
- une hypertrophie des os et des tissus sous-jacents.

C'est la plus fréquente des angio-ostéodystrophies. C'est une malformation combinée, complexe, à flux lent, capillaire, veineuse et lymphatique, avec gigantisme du membre atteint. Cette pathologie peut entraîner une croissance anormale en longueur et en diamètre du membre, un lymphoedème et s'accompagne de thromboses veineuses superficielles et/ou profondes.

Il peut faire partie du **syndrome de Parkes-Weber** qui est une malformation vasculaire à flux rapide, avec fistules artério-veineuses.

II-4-1-4 Le syndrome de Cobb [13, 64, 75]

Le syndrome de Cobb ou **angiomasose cutanéovertébro-méningoméduleaire** est une malformation vasculaire complexe rare.

Il est défini comme un angiome rachidien, associé à un angiome plan du tronc dont le niveau métamérique correspond à celui de la malformation vasculaire méningoméduleaire. Ce syndrome peut entraîner un risque d'hémorragies méningées et de paraplégies.

Les lésions cutanées sont présentes dès la naissance mais les manifestations cliniques, liées à l'atteinte méduleaire ou au shunt artérioveineux, apparaissent chez l'adulte jeune.

II-4-1-5 Les autres malformations capillaires [6, 28, 42, 49, 71, 74, 87]

Les **télangiectasies** correspondent à la dilatation permanente des vaisseaux dermiques superficiels capillaires ou artériolaires. Elles peuvent être acquises ou congénitales. Elles forment un réseau de coloration rouge homogène qui s'efface à la vitro-pression. Elles peuvent être linéaires ou en placard, en forme d'étoile. On parle alors d'**angiome stellaire**. Ce dernier est la forme la plus souvent rencontrée chez l'enfant. Il se présente comme un point rouge, entouré de petits vaisseaux dispersés en étoile sur la joue, le nez, la main ou l'avant-bras. Son apparition est inopinée, vers l'âge de 5 ou 6 ans. Cette forme bénigne, régresse seule sans traitement.

La **maladie de Rendu-Osler** est une affection génétique de transmission autosomique dominante. C'est une pathologie qui associe des télangiectasies cutanéomuqueuses de la face et des doigts, des épistaxis répétés et des malformations artérioveineuses viscérales (pulmonaires, cérébrales) chez un sujet ayant une histoire familiale similaire.

L'**angiokératome** est une télangiectasie associée à un épiderme hyperkératosique, rugueux au toucher et ne s'effaçant pas à la vitro-pression. Lorsqu'on observe des angiokératomes en nappe au niveau des fesses et des cuisses chez un garçon, il faut penser à une maladie congénitale exceptionnelle, la **maladie de Fabry**.

L'**ataxie-télangiectasique** est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par une triade clinique : une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies oculo-cutanées et des infections respiratoires à répétition dues à un déficit immunitaire. L'ataxie apparaît progressivement à partir de l'âge de 18 mois (après l'acquisition de la marche), puis évolue vers une perte d'autonomie de la marche vers l'âge de

10 ans. L'enfant ne présente pas de retard mental. Le pronostic vital est engagé, du fait du déficit immunitaire qui entraîne la mort de l'enfant avant d'atteindre l'âge adulte.

II-4-2 Les malformations veineuses [6, 11, 13, 19, 71]

Les malformations veineuses à flux lent peuvent être présentes dès la naissance, mais apparaissent en général plus tard sous la forme de tuméfactions cutanées ou muqueuses, bleutées, de veines dilatées ressemblant à des varices (Figure 16 a et b).

A la palpation, elles sont molles, dépressibles, froides sans battement ni souffle. Leur volume augmente en position déclive et lors d'efforts et de cris. Les malformations veineuses peuvent siéger sur n'importe quelle partie du corps mais ont une prédilection pour les membres et le visage. L'extension en profondeur n'est pas corrélée à l'extension visible en surface. Lors de leur mise en tension, une douleur se fait ressentir. Elle est due à des phénomènes de thrombose *in situ*, avec apparition de nodules inflammatoires régressifs en quelques jours.

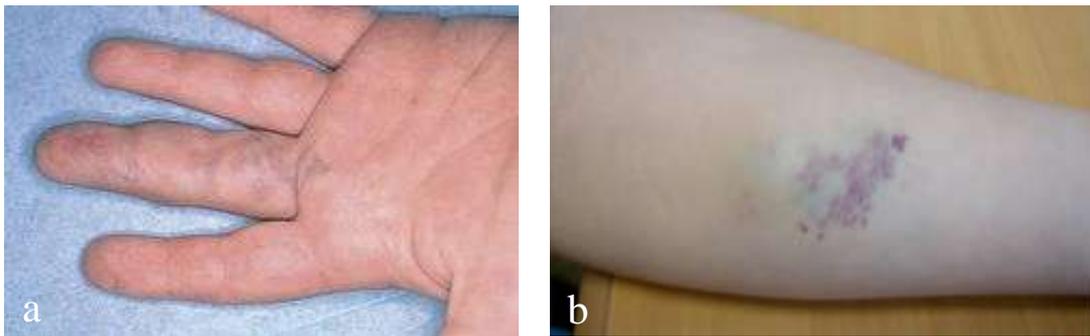


Figure 16 a : Angiome veineux du doigt [23]

b : Malformation veineuse de l'avant-bras gauche [68]

Histologiquement, ces malformations ont un aspect caverneux, à cavités vasculaires de grande taille, à parois très fines, normales ou distendues.

Ce type de malformations vasculaires évolue lentement, avec une extension en profondeur dans les tissus musculaires et osseux.

Les complications majeures sont les troubles de la coagulation avec risque de C.I.V.D. dans les formes volumineuses ou viscérales, des calcifications ou phlébolithes et des dystrophies avec gêne esthétique en fonction de la localisation.

II-4-3 Les malformations lymphatiques [6, 63, 92]

Les malformations vasculaires du système lymphatique ou **lymphangiomes** sont des anomalies du développement embryonnaire de la circulation lymphatique. Ce sont des malformations hémodynamiquement inactives.

Ces malformations sont souvent présentes dès la naissance (65%), ou alors découvertes lors de la petite enfance. Elles peuvent être diagnostiquées en anténatal lors des échographies de grossesse. Il en existe deux types : la malformation lymphatique macro-kystique et la malformation lymphatique micro-kystique. La face et le cou sont les zones de prédilection (70% des cas).

La **malformation lymphatique macro-kystique** ou **lymphangiome kystique** (*hygroma cysticum*) est la plus fréquente (90%). Elle se présente comme une tuméfaction dure, rénitente, bien délimitée, localisée plutôt dans les régions cervico-encéphaliques et axillaires (Figure 17 a). Les macro-kystes sont des lésions multiples, de volume supérieur à 2 cm³ et communicantes.

La **malformation lymphatique micro-kystique** ou **lymphangiome tissulaire** (*lymphangioma circumscriptum*) est une plaque infiltrante mal délimitée, cutanée ou muqueuse, avec de multiples vésicules translucides ou hématiques (Figure 17 b). Les lésions micro-kystiques sont composées d'éléments dont le volume est inférieur à 2 cm³. Elles siègent plutôt au niveau de la face et la partie proximale des membres.

Des formes mixtes associant malformations lymphatique macro-kystique et micro-kystique sont possibles.



Figure 17 : a : Malformation lymphatique macro-kystique cervico-faciale [6]

b : Malformation lymphatique micro-kystique de la cuisse [6]

Au niveau histologique, les malformations lymphatiques kystiques et tissulaires ont la même origine. La forme kystique provient d'une anomalie de formation des sacs lymphatiques pendant l'embryogenèse. Une anomalie du développement des vaisseaux primitifs lymphatiques donne la forme tissulaire.

Certains lymphangiomes se compliquent d'hémorragies intra-kystiques douloureuses, d'infections, et de manifestations compressives.

L'évolution se fait par poussées inflammatoires brutales et imprévisibles qui peuvent parfois révéler les lymphangiomes. Les tuméfactions augmentent de volume et deviennent érythémateuses et douloureuses. Selon la localisation, la poussée peut entraîner des troubles fonctionnels.

Une disparition spontanée d'un lymphangiome est possible, quoique rare.

II-4-4 Les malformations artério-veineuses [3, 15, 22, 63, 71]

Les malformations artério-veineuses correspondent à une ou plusieurs communications anormales (shunts) entre artères et veines d'un même territoire. Cela entraîne une absence de vascularisation du réseau capillaire, et un retour veineux précoce artérialisé.

Ce sont les plus dangereuses, mais heureusement les plus rares, car elles sont hémodynamiquement actives (flux rapide) avec un potentiel évolutif sévère.

Ces malformations sont présentes dès la naissance, dans 40% des cas, avec une prédominance cervico-céphalique dans leur localisation, mais peuvent atteindre tous les territoires cutanés sans prédominance de sexe.

On distingue deux formes :

- la **fistule artério-veineuse** simple (F.A.V) qui correspond à un seul et large shunt entre une ou plusieurs veines et une ou plusieurs artères ;
- la **malformation artério-veineuse** proprement dite (M.A.V.) qui correspond à une multitude de shunts formant un *nidus* alimenté par une ou plusieurs artères et se drainant par une ou plusieurs veines.

L'aspect clinique varie en fonction de l'évolution de la lésion et une échelle de gravité (échelle de **Schobinger**) a été mise en place par l'I.S.S.V.A. La localisation, le nombre de fistules artério-veineuses et la taille du *nidus* conditionnent la gravité de la malformation.

Certains facteurs déclenchant, comme le stress physique, les modifications hormonales (puberté, grossesse), les traumatismes (d'origine iatrogène ou non) et une intervention chirurgicale, peuvent aggraver les lésions. L'évolution est décrite en 4 stades :

- stade 1 ou **stade quiescent** : il s'agit d'un faux angiome plan, avec une chaleur locale ;
- stade 2 ou **stade d'expansion** : la malformation augmente en taille et en épaisseur. La chaleur locale est plus importante avec apparition d'un drainage veineux (Figure 18), un thrill est présent à la palpation et un souffle à l'auscultation ;
- stade 3 ou **stade de destruction**, avec atteinte des téguments sous la forme de nécrose, d'ulcère, d'ischémie, de douleurs et parfois d'hémorragies ;
- stade 4 ou **stade de décompensation** cardiaque par mauvaise tolérance du haut débit vasculaire. Il est rare (1 à 2% des patients) d'atteindre ce dernier stade.

Les malformations artério-veineuses peuvent rester à l'état quiescent durant toute la vie du patient en restant asymptomatique, ou bien évoluer dans 20% des cas. Il semblerait que plus une M.A.V. se décompense tôt, plus son potentiel évolutif sera péjoratif, mais personne ne peut affirmer avec certitude l'évolution : elle est incontrôlable.



Figure 18 : Malformation artério-veineuse de la main et avant-bras gauches [6]

Le diagnostic est essentiellement clinique, mais il est difficile à poser au stade 1. Au moindre doute, l'échographie-Doppler est l'examen de première intention. En cas d'indication thérapeutique, l'artériographie reste l'examen de référence.

II-4-5 Les malformations vasculaires complexes [3, 4, 6, 13, 14, 22, 27, 32, 52, 76, 85, 89]

Les malformations vasculaires sont fréquemment associées entre elles (capillaro-veineuses ou veino-lymphatiques) chez un même individu. Tous les types d'associations sont possibles. Elles peuvent être segmentaires (atteinte d'un membre, par exemple) : on les appelle alors **angiodysplasies complexes systématisées**. Les **angiodysplasies complexes disséminées** concernent les formes étendues ou diffuses.

Le **syndrome de Protée** est congénital, sporadique et rare. Il regroupe un ensemble de manifestations dystrophiques, secondaires à une croissance exagérée de certains tissus. Cette pathologie a des présentations cliniques très différentes allant d'un gigantisme partiel et localisé des mains ou des pieds, à une héli-hypertrophie des membres ou à une macrocéphalie. Ce syndrome est caractérisé par un gigantisme asymétrique, avec hyperplasie tissulaire irrégulière, scoliose, hyperplasie cérébriforme des paumes et des plantes (pachydermie plantaire), des malformations vasculaires (capillaires, veineuses, lymphatiques), des hamartomes et des lipomes. Il n'est généralement pas décelé à la naissance, mais il se développe rapidement dans l'enfance et peut se stabiliser à l'adolescence.

Le **syndrome de Parkes-Weber** est habituellement décrit comme une pathologie sporadique. Ce syndrome correspond à la persistance congénitale de multiples fistules artério-veineuses microscopiques avec varicosités et gigantisme monomélique secondaire. Il peut s'accompagner d'un angiome plan. L'allongement du membre au cours de la croissance et le développement des shunts artério-veineux, avec un risque de retentissement cardiovasculaire (par augmentation du débit cardiaque), font la gravité de ce syndrome.

Le **syndrome Bonnet-Blanc-Dechaume**, aussi appelé **syndrome Wyburn-Mason**, est congénital mais pas héréditaire. Il associe une fistule artério-veineuse de la rétine et une malformation artério-veineuse cérébrale, parfois accompagnées d'un angiome plan facial fronto-orbitaire. L'atteinte est habituellement unilatérale.

Le **syndrome de Maffucci** est une maladie rare, congénitale et non héréditaire. Elle associe de multiples enchondromes (tumeurs intra-osseuses cartilagineuses) à des hémangiomes des parties molles. Le risque principal est la dégénérescence des lésions osseuses.

Le **syndrome de Bean** ou **Blue-Rubber-Bleb-Naevus** est rare. Il associe de multiples angiomes veineux superficiels à des localisations digestives hémorragiques, ce qui fait la gravité.

Synthèse de la Partie II

La classification des angiomes a beaucoup évolué depuis 1976. En 1992, l'**I.S.S.V.A.** fut fondée. Le terme impropre d'« angiomes » a été remplacé par **anomalies vasculaires superficielles** qui sont divisées en deux groupes : les **tumeurs vasculaires** et les **malformations vasculaires**.

Parmi les tumeurs vasculaires, les **hémangiomes infantiles** sont les plus fréquents (7 à 10% des nourrissons). Les autres tumeurs vasculaires sont plus rares : l'**hémangiome en touffe**, l'**hémangioendothéliome kaposiforme** et les **hémangiomes congénitaux** (R.I.C.H. et N.I.C.H.).

Les hémangiomes infantiles ou immatures sont une prolifération clonale bénigne de cellules endothéliales avec formation de néovaisseaux. Ils prennent différentes formes cliniques (tubéreuse, sous-cutanée et mixte). Ils sont ubiquitaires avec une prédilection pour la région cervicocéphalique (75%). Le diagnostic est clinique. La régression est fréquente (70% à l'âge de 5-6 ans). Des complications peuvent survenir dans 10% des cas telles que la nécrose, l'hémorragie, l'ulcération, l'infection, des douleurs ou des poussées angiomateuses, une thrombopénie, une insuffisance cardiaque ou respiratoire. Leur physiopathologie reste encore mal connue.

Les malformations vasculaires sont beaucoup moins fréquentes (2 à 3%). Ce sont des vaisseaux malformés d'un secteur vasculaire (capillaire, veineux, lymphatique ou artério-veineux), sans prolifération de cellules endothéliales, contrairement aux tumeurs. Elles sont simples ou complexes (plusieurs secteurs vasculaires).

Les malformations capillaires à flux lent (**angiomes plans**) sont les plus fréquentes. La forme classique est la « **tache de vin** », qui n'a pas tendance à régresser. Mais il existe des formes complexes telles que le **syndrome Sturge-Weber-Krabbe**, le **syndrome Klippel-Trenaunay** et le **syndrome de Cobb**.

Les malformations veineuses à flux lent évoluent lentement, avec une extension en profondeur et peuvent se compliquer de C.I.V.D, de phlébolithes et de dystrophies.

Les malformations lymphatiques (**lymphangiomes**) sont de deux types : **macro-kystique** (90%) et **micro-kystique**. Elles entraînent des troubles fonctionnels.

Les malformations artério-veineuses sont les plus dangereuses car elles sont hémodynamiquement actives (flux rapide) mais les plus rares. Elles évoluent en quatre stades. On distingue deux formes : la **fistule artério-veineuse** et la **malformation artério-veineuse**.

Partie III

Les traitements

III-1 Les traitements des tumeurs vasculaires

III-1-1 Les traitements des hémangiomes infantiles [18, 25, 38]

La majorité des hémangiomes infantiles (70 à 80%) régressent totalement, sans séquelles, et ne nécessitent donc aucun traitement. Mais une minorité (10%) met en jeu les pronostics esthétique, fonctionnel et même vital de l'enfant, par leur localisation et/ou leurs complications.

Lors d'un hémangiome, avec une évolution rapide ou perturbant des fonctions vitales, une **consultation multidisciplinaire** (réunissant des dermatologues, des pédiatres, des radiologues et des chirurgiens) est nécessaire pour une prise en charge optimale. La décision thérapeutique prend en compte trois critères principaux : le **type de lésion**, sa **taille** et l'**âge du patient**.

III-1-1-1 Les traitements classiques pour les formes simples

III-1-1-1-1 L'abstention thérapeutique [11, 23]

Lorsque la taille ou le volume de la lésion est modeste, ou lorsque le siège n'expose pas aux regards, le traitement n'est pas utile. C'est parce que la lésion régresse spontanément dans la majorité des cas, que le praticien adopte ce choix thérapeutique. Mais cette attitude d'abstention thérapeutique n'est pas évidente à faire accepter aux parents. Il peut s'aider d'iconographies d'un cas similaire favorablement évolutif.

Toutefois une **surveillance clinique** est nécessaire, avec prise de **photographies** à chaque consultation, afin de suivre objectivement l'évolution des lésions. Ce suivi clinique permet aussi de dépister les complications, et inclut aussi l'**évaluation psychologique** du patient.

En cas de séquelles esthétiques, un traitement réparateur ultérieur est préférable à un traitement précoce.

III-1-1-1-2 Les antalgiques [59]

Ils sont utilisés (Doliprane[®], Ixprim[®], Di-Antalvic[®]) pour soulager les **douleurs** du patient dues aux hémangiomes, en particulier, lorsque ceux-ci sont ulcérés. On peut les administrer en prévision, avant les soins de changement de pansements.

III-1-1-1-3 Les soins locaux [25, 59]

On utilise des **antiseptiques** pour prévenir le risque de surinfection. Pour les hémangiomes ulcérés (notamment du siège), des **pansements occlusifs vaselinés** (Jelonet[®], Adaptic[®], Tulle gras[®]), **hydrocellulaires** (Mepilex[®], Tielle[®]) ou **hydrocolloïdes** (Algoplaque[®], Comfeel[®]) sont appliqués pour isoler la lésion et permettre ainsi une cicatrisation optimale et rapide.

III-1-1-1-4 L'antibiothérapie [59]

Lorsque les soins locaux ne suffisent pas, on peut utiliser localement des **crèmes antibiotiques** (Fucidine[®]) pour combattre l'infection. Un **traitement oral** (macrolides) peut être mis en place pour renforcer l'antibiothérapie topique.

III-1-1-2 Les traitements classiques pour les formes graves

Les indications thérapeutiques des hémangiomes pour ces types de traitements sont en fonction du risque encouru (Tableau 1).

<p>Risque vital (rare).</p> <ul style="list-style-type: none">• Hémangiome sous-glottique ;• Hémangiome de grande taille : risque d'insuffisance cardiaque (hémangiome hépatique) ;• Hémangiome cérébral ou médullaire (risque de compression) ;• Hémangiome digestif (hémorragies). <p>Risque fonctionnel.</p> <ul style="list-style-type: none">• Hémangiome orbitaire ou palpébral : risque d'amblyopie ;• Hémangiome du conduit auditif ;• Hémangiome labial ;• Hémangiome nasal ;• Hémangiome région périnéale à proximité d'un orifice. <p>Hémangiome ulcéré douloureux.</p> <p>Hémangiome avec risque esthétique.</p> <ul style="list-style-type: none">• Hémangiome de la face de grande taille ;• Hémangiome nodulaire du nez, des lèvres ou de la paupière ;• Hémangiome sous-cutané rétromamelonnaire chez une fille.

Tableau 1: Principales indications de traitement des hémangiomes infantiles [59]

III-1-1-2-1 Les corticoïdes

III-1-1-2-1-1 La corticothérapie générale [13, 15, 23, 34, 38, 42, 61, 83]

C'est un traitement de **première intention** indiqué pour les formes d'hémangiomes infantiles mettant en jeu le pronostic vital, fonctionnel ou esthétique : les formes étendues associées ou non à des formes viscérales, les formes à croissance très rapide ou les formes à localisation à risque.

Le traitement est commencé précocement avant l'âge de 4 mois afin de stopper la croissance de l'hémangiome dès le début de la phase évolutive.

Les corticoïdes (**prednisone, prednisolone, bétaméthasone**) sont administrés en traitement d'attaque à la dose de 2 à 3 mg/kg/j d'équivalent prednisone en intraveineuse. L'instauration du traitement est effectuée à l'hôpital sous surveillance cardiovasculaire et tensionnelle.

Puis un relais *per os* est effectué pour des raisons pratiques. Le corticoïde doit être pris le matin pour limiter le risque d'insuffisance surrénalienne. Le traitement d'attaque se poursuit pendant 6 à 8 semaines. Puis, la dose est réduite graduellement sur 2 à 3 mois, lorsque le patient répond bien au traitement.

Il existe un phénomène de **corticodépendance** : si l'arrêt est trop brutal, un rebond de croissance de l'hémangiome peut survenir. Cela nécessite la réintroduction des corticoïdes. C'est la raison pour laquelle il faut diminuer la dose progressivement sur plusieurs mois.

Les hémangiomes sous-glottiques symptomatiques sont à traiter en urgence, à l'hôpital, par une corticothérapie générale à forte dose, et parfois associée au laser ou à la chirurgie.

L'efficacité des corticoïdes est aléatoire. On retrouve 30% de bons répondeurs pour lesquels la poussée angiomateuse est stoppée avec régression de la lésion et sans rebond à l'arrêt des corticoïdes et 30% de mauvais répondeurs (l'hémangiome continue de progresser même avec augmentation des doses). Les 40% de patients restants ont une réponse douteuse : la poussée semble arrêtée mais il n'existe pas de véritable début d'involution.

Les effets secondaires d'une corticothérapie générale au long cours sont nombreux. La plupart sont transitoires et bénins : retard de croissance (35%), faciès cushingoïde (35%),

reflux gastro-intestinal, insomnie, irritabilité, acné, pilosité, ostéoporose, manque de calcium (Annexe 1). D'autres sont plus sérieux comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance surrénalienne, l'augmentation de la sensibilité aux infections, la myocardiopathie hypertrophique obstructive. De plus, on ne connaît pas l'impact des corticoïdes sur des cerveaux encore immatures.

Afin de limiter ces effets secondaires, la corticothérapie générale par bolus peut être envisagée mais elle est moins efficace que la corticothérapie orale. La recommandation actuelle est donc l'utilisation des corticoïdes par voie orale sans bolus.

III-1-1-2-1-2 La corticothérapie in situ [11, 15, 17, 25, 34, 38]

Ce traitement est réservé pour les formes évolutives, localisées, et celles pour lesquelles la corticothérapie générale ou la chirurgie ne sont pas justifiées. Il est indiqué par exemple pour les hémangiomes globuleux extensifs (lèvres, nez, joues).

Le protocole typique de la corticothérapie *in situ* est l'injection, en plusieurs points de l'hémangiome, d'un mélange d'un corticoïde à action rapide (**bétaméthasone** à 6 mg/mL) et d'un corticoïde retard (**triamcinolone** à 40 mg/mL). Le volume total injecté dépend de la taille de la lésion, mais ne dépasse 3 à 5 mg/kg/procédure.

Les injections sont réalisées sous anesthésie générale courte et en milieu chirurgical. En effet, cette technique est très douloureuse et nécessite l'immobilisation complète du nourrisson. Les injections sont répétées, en général, une à quatre fois avec un intervalle de 6 ou 8 semaines, afin d'obtenir la régression de la lésion.

Les effets indésirables sont limités et locaux : hypochromie, atrophie linéaire. Il existe un risque rare mais grave de cécité, pour les injections dans les hémangiomes palpébraux. Ce risque s'explique par la migration de microcristaux de corticoïdes dans l'artère centrale de la rétine, sous l'effet de la pression, lors de l'injection. C'est pourquoi, on ne les réalise pas dans les régions périorbitaires.

La corticothérapie intra-lésionnelle permet de réduire les risques systémiques d'un traitement oral prolongé. Elle permet d'obtenir de bons résultats dans 50% des cas.

III-1-1-2-1-3 La corticothérapie topique [38]

Les **dermocorticoïdes (niveau I ou II)** appliqués localement, sous forme de crèmes ou pommades pour traiter des hémangiomes superficiels, donnent des résultats modestes.

III-1-1-2-2 Les interférons α [3, 23, 25, 34, 41, 48, 60]

Pour les formes graves d'hémangiomes, et en l'absence de réponse aux corticoïdes, les interférons α sont le traitement de **deuxième intention**.

Leur utilisation est limitée et hors A.M.M. en raison du risque de complications neurologiques tardives (paraplégie et paraparésie spastique). Cette toxicité sur le système nerveux central non démontrée à l'heure actuelle, engendre une recommandation de non utilisation chez les nourrissons de moins d'un an.

Les interférons α 2a et α 2b sont administrés par injection sous-cutanée quotidienne. La dose est augmentée progressivement sur 5 jours jusqu'à 3 millions d'unités/m²/j. La durée de traitement est 3 mois au minimum, avec une surveillance clinique et biologique (hématologique, hépatique, rénale et thyroïdienne).

Les effets indésirables sont le syndrome pseudo-grippal sensible au paracétamol, une leuconéutropénie, une thrombopénie, une cholestase, une cytolyse, des troubles digestifs et neurologiques.

Les interférons α agissent en inhibant la prolifération des cellules endothéliales, ainsi que l'angiogenèse. Leur action est plus lente que celle des corticoïdes.

Les résultats sont variables selon les études, voir même contradictoires.

III-1-1-2-3 La vincristine [3, 17, 35, 38, 47, 48]

La vincristine constitue un traitement de **deuxième intention** comme les interférons. Elle est indiquée dans les formes d'hémangiomes corticorésistants graves mettant en jeu la vie de l'enfant par détresse respiratoire (hémangiome laryngé ou trachéal), par défaillance cardiaque (hémangiome hépatique ou disséminé) ou par défaillance d'une fonction vitale (localisation palpébrale, orbitaire). Le **syndrome de Kasabach-Merritt** est une autre indication thérapeutique.

La vincristine est un alcaloïde de la pervenche utilisé depuis de nombreuses années en hémato-oncologie pédiatrique. Dans les hémangiomes, elle agit, après pénétration dans la cellule, par liaison à la tubuline interférant avec les mitoses. Elle provoque l'apoptose des cellules tumorales et inhibe aussi l'angiogenèse.

La dose recommandée est de **0,05 mg/m²** pour les enfants de moins de 10 kg et **1,5 mg/m²** pour ceux de plus de 10 kg. Elle est administrée par injection intraveineuse lente hebdomadaire. Selon l'évolution clinique, l'intervalle est allongé mais avec conservation de la même dose.

Le traitement est de 5 mois en moyenne, avec un début de réponse à la fin du 1^{er} mois. Il n'existe pas de phénomène de rebond à l'arrêt du traitement, comme pour les corticoïdes. L'action est plus rapide que celle des interférons, avec des effets indésirables moins importants.

Les effets secondaires les plus observés sont de type neuropathique : diminution des réflexes ostéo-tendineux, douleurs abdominales, constipation avec risque d'iléus paralytique.

Le bénéfice thérapeutique est évident chez la grande majorité des patients (75 à 100%).

III-1-1-2-4 La chirurgie

Classiquement, la chirurgie est tardive. Elle est destinée à traiter les séquelles, mais certaines indications nécessitent un traitement plus précoce voir même d'urgence.

III-1-1-2-4-1 La chirurgie d'urgence [17]

Elle est réalisée au cours des premiers mois de vie et même des premières semaines. Elle concerne les hémangiomes compliqués après échec des autres thérapeutiques. Elle traite essentiellement les complications ulcéro-nécrosantes graves des hémangiomes tubéreux ou mixtes avec risque d'extension et/ou d'hémorragie.

III-1-1-2-4-2 La chirurgie précoce [24]

Exceptionnellement réalisée vers l'âge de 2 ou 3 ans, la chirurgie précoce a pour but de corriger ou de prévenir les conséquences fonctionnelles d'hémangiomes à localisations particulières pouvant entraîner des déformations de voisinage, ou des problèmes de croissance : le nez (cyrano), les lèvres, le front, les yeux.

Le principal risque est cicatriciel, il faut toujours l'évaluer en fonction des séquelles à attendre en cas de résorption naturelle.

Cette thérapeutique s'est améliorée, notamment grâce aux progrès des techniques et du matériel utilisé. En effet, **les bistouris à ultrasons C.U.S.A.** (Cavitron Ultra Sonic Aspirator) permettent d'obtenir un meilleur résultat : ils facilitent le geste chirurgical, limitent les risques hémorragiques et réduisent le temps opératoire. Ils sont commercialisés sous le nom de Cavitron® et Dissectron®. Ce sont des dissecteurs qui vibrent, séparent et fragmentent les tissus riches en eau. De plus, ils sont couplés à un système d'irrigation et d'aspiration.

III-1-1-2-4-3 La chirurgie tardive [3, 7, 34, 73, 84]

En général, après l'âge de 7 ans, cette chirurgie permet de traiter, en première intention, les séquelles d'une cicatrice d'involution ou de corriger l'aspect esthétique après une première intervention.

La chirurgie tardive intervient au niveau d'un hémangiome d'involution incomplète. Elle consiste en la réparation des séquelles cutanées (exérèse de la peau redondante et des dépôts fibro-adipeux) et des séquelles structurales.

Elle peut être associée à un traitement des télangiectasies par laser.

III-1-1-2-5 Les lasers [10, 12, 17, 31, 38, 88]

Les lasers sont plutôt utilisés dans le traitement des angiomes plans (les malformations capillaires). Grâce au développement technologique, ils trouvent leur place dans certaines indications pour les hémangiomes. Toutefois ce traitement reste toujours controversé.

III-1-1-2-5-1 Le laser à colorant pulsé [10, 12, 17, 31, 38, 88]

Il est utilisé pour les hémangiomes superficiels et les hémangiomes ulcérés. En fin d'involution, il a un intérêt pour effacer des télangiectasies résiduelles.

Il est efficace sur la composante superficielle en entraînant une décoloration, et aide à la cicatrisation de certains hémangiomes ulcérés.

Son inconvénient majeur réside dans sa **pénétration limitée** (1,2 mm de profondeur). Pour des composantes dermiques plus profondes, il doit être associé à d'autres traitements, comme les injections locales de corticoïdes ou la chirurgie.

Il est recommandé d'utiliser un laser (dans le traitement des hémangiomes) émettant entre 585 et 595 nm avec une irradiance de 5 à 7,5 J/cm² pendant une durée d'impulsions de 300 à 450 µs.

Le geste est douloureux mais rapide. Il est réalisé après application de crème anesthésiante (Emla[®]). Ce traitement est pratiqué toutes les 6 à 8 semaines, en fonction de la réponse.

Les complications de l'utilisation de ce laser sont la formation de vésicules ou de croûtes, des ulcérations, ou des dyschromies.

Pour les hémangiomes ulcérés, il apporte un effet antalgique et est associé à des soins locaux avec pansements gras, hydrocellulaires ou hydrocolloïdes.

III-1-1-2-5-2 Le laser Multiplex[®] [10, 12, 17, 31, 38, 88]

Ce laser est une association comprenant le système de laser à colorant pulsé (595 nm) et du laser Nd-YAG (1064 nm) dans le même appareil. Il permet de traiter les hémangiomes profonds car il a une pénétration de 5-6 mm. Il est préféré au laser Nd-YAG seul.

III-1-1-2-5-3 Le laser CO₂ [10, 12, 17, 31, 38, 88]

Il est indiqué en phase tardive sur des zones cicatricielles depuis de nombreuses années. Il améliore l'aspect par son effet lissant et tenseur. Il est progressivement remplacé par le laser Fraxel[®].

Il n'est pas utilisé seul dans le traitement des hémangiomes car il laisse des cicatrices importantes par rapport aux autres lasers.

Il est aussi utilisé pendant la chirurgie d'exérèse des hémangiomes pour contrôler les saignements.

Les séances sont douloureuses et se réalisent sous anesthésie générale.

III-1-1-2-5-4 Le laser Fraxel[®] [10, 12, 17, 31, 38, 88]

Il permet un relissage fractionnel par stimulation du renouvellement du collagène. C'est un laser plus récent, il a les mêmes indications que le laser CO₂ mais moins d'effets secondaires.

III-1-1-2-5-5 Les autres lasers [10, 12, 17, 31, 38, 88]

Le **laser Nd-YAG** étant un laser à pénétration plus profonde (5 à 7 mm), il peut être utilisé pour les hémangiomes sous-cutanés, mixtes et tubéreux avec prolifération rapide. Sa principale complication majeure est l'ulcération cutanée.

Le **laser Argon** a été utilisé dans le traitement des hémangiomes tubéreux extensifs de la face et du cou. Il induit une coagulation non spécifique des tissus vasculaires, d'où un risque important de cicatrices avec hémorragies post-opératoires.

Le **laser KTP**, enfin, est un laser qui est indiqué pour les formes plus profondes dont le résultat dépend du praticien. Le risque majeur est l'ulcération.

III-1-1-2-6 L'embolisation [15, 25, 83, 84, 90]

Cette technique est proposée en **dernier recours**, après échec de tous les autres traitements, dans les formes les plus graves d'hémangiomes, en particulier les hémangiomes hépatiques à retentissement cardiaque afin de réduire le débit. L'embolisation peut aussi être envisagée dans certaines formes d'hémangiomes, où l'embolisation pré-opératoire peut faciliter le geste chirurgical en réduisant le risque hémorragique.

L'embolisation par voie artérielle consiste à injecter, dans la lumière des vaisseaux de la tumeur, un produit sclérosant. Elle est réalisée sous anesthésie générale, et comporte des risques de migration d'emboles et de spasmes artériels.

III-1-1-2-7 L'imiquimod [38]

L'**imiquimod (Aldara®)** est indiqué aussi pour les hémangiomes superficiels car il induit une production locale de cytokines (T.N.F. α) ayant pour conséquence la régression de l'hémangiome. Les résultats ne sont pas spectaculaires. De plus, l'imiquimod peut provoquer un syndrome hyperthermique ou un érythème sévère. Les hémangiomes superficiels répondent mieux au traitement par laser à colorant pulsé.

III-1-1-2-8 La pressothérapie [25]

Cette technique de contention des hémangiomes par des matériaux de compression, aurait un intérêt dans les formes volumineuses situées au niveau des membres, du tronc ou du cuir chevelu. Elle permettrait d'accélérer la régression et de limiter l'extension trop rapide de la lésion.

III-1-1-2-9 La radiothérapie [25, 34, 83]

La radiothérapie a été utilisée de nombreuses années avec succès mais aujourd'hui, elle est abandonnée en raison du risque d'induction tumorale (peau, thyroïde, cerveau, sein), du risque de cataracte, de radiodermite et des troubles de la cicatrisation.

III-1-1-2-10 La cryothérapie [11, 15]

Le traitement à la neige carbonique est efficace sur la portion tubéreuse des hémangiomes. Ce traitement est à l'origine de nécrose et de lésions cicatricielles, c'est pourquoi il n'est plus utilisé.

III-1-1-3 Une nouvelle thérapeutique : les β -bloquants

III-1-1-3-1 La découverte d'une nouvelle indication du propranolol [58, 59, 83]

L'utilisation des β -bloquants dans le traitement des hémangiomes infantiles a été découverte **fortuitement** à la Clinique Pédiatrique de Bordeaux chez un nourrisson présentant un hémangiome de la pyramide nasale avec nécrose des structures sous-jacentes.

Sous corticothérapie générale, l'hémangiome s'était stabilisé mais l'enfant avait développé une myocardiopathie hypertrophique obstructive nécessitant la mise sous propranolol à l'âge de 4 mois. Le jour suivant l'introduction du β -bloquant, un changement de couleur (passage du rouge vif au violacé) et un ramollissement de l'hémangiome sont constatés. Les corticoïdes sont diminués et pourtant l'hémangiome continue de régresser. A l'arrêt de la corticothérapie, aucun rebond de croissance n'est noté. Vers l'âge de 14 mois, le propranolol est arrêté et l'hémangiome a pratiquement disparu.

Suite à cette première observation, 10 enfants ont été traités par du propranolol à raison de 2 mg/kg/j. Dans tous les cas, les hémangiomes ont pâli dans les 24 heures et ont diminué de volume dans les mois suivant le début du traitement (Figure 19). **Christine Léauté-Labrèze et al** ont rapporté ces observations dans une lettre publiée dans le *New England Journal of Medicine* en **juin 2008**.



Figure 19 : Photographies d'un patient avant et après traitement par propranolol [58]

A : Patient âgé de 9 semaines et traité depuis 4 semaines par corticoïdes par voie générale.

B : A l'âge de 10 semaines, 7 jours après l'initiation du propranolol.

C : Patient âgé de 6 mois, les corticoïdes ont été arrêtés à l'âge de 2 mois.

D : A 9 mois, l'hémangiome à continuer de régresser, le traitement par propranolol est arrêté.

III-1-1-3-2 Les indications thérapeutiques chez le nourrisson [67, 83, 94, 96]

L'A.M.M. du propranolol chez le nourrisson concerne :

- le syndrome QT long ;
- la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ;
- l'hypertension artérielle du nouveau-né.

Depuis le 27 mai 2010, le propranolol a une **autorisation temporaire d'utilisation** (A.T.U.) nominative pour les **hémangiomes infantiles prolifératifs du nourrisson** pour la spécialité PROPRANOLOL CHL PIERRE FABRE® 3,75 mg/ml.

III-1-1-3-3 L'A.T.U. et ses modalités [67, 83, 94, 96]

L'A.T.U. nominative est autorisée pour une **durée limitée**, par l'A.F.S.S.A.P.S., à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'A.F.S.S.A.P.S. à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil thérapeutique. L'A.T.U., contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais permet une mise à **disposition précoce** (avant l'obtention de l'A.M.M.) lorsque celui-ci répond aux critères de l'article L.5121-12b) du Code de la Santé Publique.

L'utilisation du Chlorhydrate de propranolol® Pierre Fabre solution buvable est donc sous surveillance étroite surtout en matière de Pharmacovigilance. De plus, le laboratoire Pierre Fabre Dermatologie a l'obligation de transmettre à l'A.F.S.S.A.P.S., tous les 6 mois, un rapport de synthèse sur cette A.T.U. comportant l'ensemble des données recueillies (répartition géographique des demandes, caractéristiques des patients traités, modalités effectives d'utilisation, synthèse des effets indésirables, tolérance du médicament).

III-1-1-3-4 La prescription du propranolol [94]

Le Chlorhydrate de propranolol® Pierre Fabre solution buvable pour cette indication est soumis à **prescription hospitalière**. Actuellement, en pratique, un médecin hospitalier souhaitant prescrire ce médicament doit en faire la demande écrite auprès du laboratoire Pierre Fabre Dermatologie. En retour, le laboratoire envoie un exemplaire du protocole d'utilisation thérapeutique au prescripteur et au pharmacien de l'établissement. Pour initier sa demande d'A.T.U. nominative, le médecin doit remplir le **formulaire Cerfa n°10058-02** de demande d'A.T.U. nominative (Annexe 2) et la **fiche de demande initiale** (Annexe 3). Ces

deux documents doivent être adressés par le pharmacien de l'établissement de santé concerné à l'A.F.S.S.A.P.S. au service A.T.U. Après avoir pris connaissance de la demande et après évaluation nominative, l'A.F.S.S.A.P.S. adresse au médecin prescripteur et au pharmacien une A.T.U. avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'A.T.U. nominative ou le cas échéant un avis défavorable.

III-1-1-3-5 Le renouvellement de prescription [94]

Le médecin doit remplir une **fiche de demande de poursuite du traitement** (Annexe 4) et le document **Cerfa n°10058-02** de demande d'A.T.U. (Annexe 2) qu'il doit adresser à l'A.F.S.S.A.P.S. par l'intermédiaire du pharmacien de l'établissement dont il relève. En réponse et après évaluation, l'A.F.S.S.A.P.S. émet un avis favorable avec les initiales du patient, accompagné d'un nouveau numéro d'autorisation d'A.T.U. nominative, ou un avis défavorable de renouvellement.

III-1-1-3-6 La délivrance du propranolol [94]

Le propranolol prescrit pour des hémangiomes infantiles ne peut être délivré, actuellement, que dans les **pharmacies à usage intérieur des hôpitaux** car il est sous A.T.U.. Lorsque les essais cliniques seront effectués et validés, la spécialité pharmaceutique pédiatrique obtiendra une A.M.M. et pourra alors être dispensée en officine de ville.

Lors de la délivrance au patient, le pharmacien hospitalier doit s'assurer qu'il dispose d'une A.T.U. nominative de l'A.F.S.S.A.P.S. valide avant toute dispensation du médicament.

III-1-1-3-7 L'instauration du traitement par propranolol et le suivi médical [94]

Après avoir obtenu un avis favorable de l'A.F.S.S.A.P.S., le médecin hospitalier peut instaurer le traitement en **milieu hospitalier**. Le patient est gardé en observation au minimum 4 heures afin de surveiller l'éventuelle apparition d'effets indésirables. Une **fiche de mise sous traitement** (Annexe 5) doit être complétée et transmise par fax au laboratoire.

Une semaine après le début du traitement, le patient est revu en consultation pour une augmentation de la dose sous surveillance pendant 4 heures en milieu hospitalier.

Ensuite le médecin reçoit en consultation une fois par mois son patient afin de réajuster la dose à administrer en fonction du poids de l'enfant. A cette occasion, il réalise un

bilan de tolérance du médicament (glycémie, fonctions cardiaque, hépatique et rénale - Tableau 2).

Pour tout effet indésirable suspecté d'être en relation avec le propranolol, le médecin doit déclarer cet effet à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable.

Examens à réaliser	Période de traitement										Période de suivi	
	Vi	J0	J7	J14	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M12	M24
Examen clinique complet	X	X ¹	X ¹	X ¹	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan hépatique et rénal	X											
Glycémie capillaire	X	X ²	X ²	X ²								
ECG	X	X ²	X ²	X ²			X			X ³		
Echographie cardiaque bidimensionnelle	X											
Croissance staturo-pondérale	X				X	X	X	X	X	X	X	X
Développement neurologique	X										X	X

1. Toutes les heures pendant 4 heures après la 1^{ère} administration et après toute augmentation de dose.

2. Toutes les 2 heures pendant 4 heures après la 1^{ère} administration et après toute augmentation de dose.

3. A réaliser si le traitement est poursuivi.

Tableau 2 : Planning de suivi médical des patients [94]

III-1-1-3-8 La forme galénique [67, 94, 96]

Pour être administré aux nourrissons, le produit est disponible sous la forme **sirop** sous le nom de **PROPRANOLOL CHL PIERRE FABRE D[®] 3,75 mg/ml** (flacon de 120 ml avec pipette graduée en mg) depuis mai 2010 (Annexe 7). Avant cette date, une dilution pédiatrique était préparée à partir de propranolol en poudre ou de comprimés (AVLOCARDYL[®]) puis conditionnée sous forme de **gélules**. Il fallait ouvrir les gélules lors de l'administration du médicament et mélanger son contenu aux aliments.

III-1-1-3-9 La posologie et le mode d'administration [46, 67, 96]

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/j en deux prises. Cette posologie est souvent augmentée à **2 mg/kg/j** en deux prises après 7 jours de traitement. En fonction de la réponse au traitement et de sa tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 3 mg/kg/j.

Il est conseillé d'administrer le chlorhydrate de propranolol en 2 prises, une le matin et la deuxième en fin d'après-midi, juste avant le repas. L'administration se fait directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la pipette graduée en mg (fournie avec le flacon), sans être au préalable dilué, ni mélangé à un aliment ou une boisson.

III-1-1-3-10 La durée du traitement [83, 94]

La durée de traitement est maintenue pendant toute la phase théorique de croissance de l'hémangiome, qui peut se prolonger jusqu'à 8 mois pour les formes superficielles, et 12 mois pour les formes à composante sous-cutanée.

Pour une instauration tardive, c'est-à-dire après la phase théorique de croissance, il est conseillé de poursuivre le traitement tant qu'une amélioration est constatée.

L'arrêt du traitement doit être notifié à l'aide de la **fiche de fin de traitement** (Annexe 6). Une surveillance post-traitement est prévue dans le protocole, pour tout traitement d'une durée supérieure ou égale à 3 mois, afin d'évaluer le retentissement du traitement sur la croissance staturo-pondérale et le développement neurologique de l'enfant.

III-1-1-3-11 Les principaux effets secondaires et les contre-indications [67, 83, 91, 96]

Cette molécule est très bien tolérée chez l'enfant à doses thérapeutiques et les complications rarissimes. Les principaux effets secondaires sont très bien connus : bradycardie transitoire, hypotension artérielle, bronchospasme, hypoglycémie, asthénie, refroidissement des extrémités, insomnies et cauchemars.

Les contre-indications des β -bloquants chez l'enfant sont l'insuffisance cardiaque non contrôlée, un bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} ou 3^{ème} degré non appareillé, un bloc sinusal, un asthme non équilibré, une artériopathie périphérique ou une dysrégulation de la glycémie.

III-1-1-3-12 Le mécanisme d'action du propranolol [57, 91]

Le propranolol (Figure 20) est un β -bloquant non cardio-sélectif et sans activité sympathomimétique.

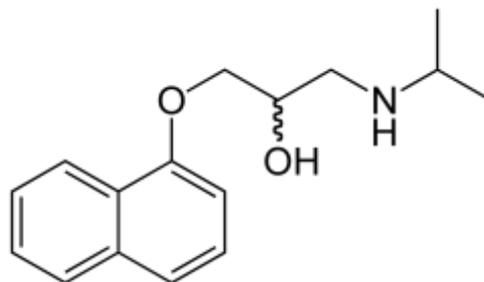


Figure 20 : Formule chimique du propranolol [95]

Il est actif sur les récepteurs β_1 adrénergiques présents au niveau cardiaque et sur les récepteurs β_2 présents au niveau des bronches et des vaisseaux.

Concernant les hémangiomes, son mode d'action est encore discuté. Une **vasoconstriction** est induite par blocage des récepteurs adrénergiques. C'est pourquoi dans les 24 à 48 heures après l'introduction du médicament, on observe un changement de couleur et un ramollissement des hémangiomes.

De plus, le propranolol **diminuerait l'expression des gènes** V.E.G.F. et b-F.G.F. par un blocage de la voie R.A.F.-*Mitogen activated kinase-like protein* (M.A.P.K.), ce qui expliquerait la réduction du volume de la tumeur. Ce β -bloquant **induirait l'apoptose** de cellules endothéliales des capillaires.

III-1-1-3-13 Conclusion sur l'indication du propranolol dans les hémangiomes prolifératifs [46, 59]

Bien qu'il n'y ait pas eu d'études comparatives à l'heure actuelle, on peut situer le propranolol comme une alternative intéressante pour traiter les hémangiomes infantiles graves, son ratio bénéfices/risques est bien supérieur à celui de la corticothérapie générale, de la vincristine ou de l'interféron.

Tous les cas rapportés de la littérature montrent une régression significative après traitement. La nouvelle spécialité pharmaceutique du laboratoire Pierre Fabre sous A.T.U. facilitant l'administration du propranolol place les β -bloquants en **1^{ère} intention** pour les hémangiomes infantiles prolifératifs graves.

Les seules différences existant entre toutes les études publiées à l'heure actuelle (Tableau 3) sont les dosages de propranolol, les durées de traitement et les modes d'administration. Pour l'instant il n'existe pas de recommandations internationales pour un traitement optimal.

Case	Sex/age	Location of IH	Dose (mg/kg/day)	Duration	References
1-11	4M/2-4 months 7F/2-6 months	10 facial (nose, forehead, periorbital), 1 forearm	2 (10/11) 3 (01/11)	Not reported	[9]
12	F/2 months	Facial, oropharynx, larynx and PHACES syndrome	2	Not reported	[15]
13	F/4 months	Upper eyelid	Low dose	Not reported	[16]
14-18	1, 5-13 months	3 facial (parotideal, hemifacial), 1 perineal	10 (acebutolol)	Not reported	[17]
19-20	2F/0-2 months	Subglottic (one with PHACES syndrome)	3 (1/2) 2 (1/2)	2 month/not reported	[18]
21-25	3F/2M 1, 5-3 months	Nose, lip, forehead, oral cavity, cheek, parotideal	2	Not reported/several months	[19]
26-31	2F/3M 1, 5-2 months	Nipple, ankle, nose, parotideal, hand and forearm, metameric	1% topical	Not reported/several months	[19]
32	3 months	Facial	2	9 months	[20]
33	24 months	Facial/subglottic/tracheal	2	Not reported	[5]
34	F/1, 5 months	Parotideal	2	4 months	[21]
35-36	2F/ 8 weeks, 36 days	Eyelid, haemangiomas	2	One 24 h and one not reported	[22]
37-68	21F/11M 1-48 months	Face, forearm, thorax, neck, parotideal	2 (28/32) 3 (04/32)	Not reported/several months	[23]

Tableau 3 : Caractéristiques des traitements de tous les cas rapportés d'hémangiomes traités par propranolol. (Avril 2010) [93]

III-1-2 Les traitements des autres hémangiomes

III-1-2-1 Le traitement des hémangiomes congénitaux R.I.C.H. et N.I.C.H.

[3, 36]

L'hémangiome congénital de type **R.I.C.H.** (*Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*) ne nécessite souvent **pas de traitement**, car il a un potentiel de régression rapide, laissant une zone de lipoatrophie, parfois rosée et télangiectasique, ou un excès cutané esthétiquement acceptable (Figure 12 b, partie II-3-2).

Cependant, certains cas sont **excisés** en période néonatale, en particulier, ceux dont le siège et la base d'implantation s'y prêtent, sans problème de fermeture de la plaie chirurgicale. Les R.I.C.H., avec une zone de nécrose centrale linéaire située en regard de larges vaisseaux, représentent un risque hémorragique, et sont aussi retirés chirurgicalement.

L'hémangiome congénital de type **N.I.C.H.** (*Non Involuting Congenital Hemangioma*), contrairement au précédent, persiste et peut s'aggraver légèrement à la puberté. La **chirurgie** est le seul traitement. Elle est précédée d'une **embolisation par voie artérielle** car c'est une chirurgie assez souvent hémorragique.

III-1-2-2 Le traitement de l'hémangiome en touffe [34, 36]

Quelques rares cas d'hémangiomes en touffe régressent spontanément. Généralement, ce type d'hémangiome évolue lentement.

Certaines formes situées au niveau des membres ont une évolution chronique invalidante. Elles peuvent s'infiltrer et créer progressivement un tégument très induré et de consistance scléreuse. La sclérose peut atteindre le muscle et l'articulation sous-jacents avec un préjudice fonctionnel important. Dans ce cas, ces formes nécessitent un traitement par **corticothérapie générale** ou **interférons**, mais il n'existe pas de traitement spécifique.

L'hémangiome en touffe peut se compliquer du syndrome de Kasabach-Merritt. Les traitements pour ce syndrome sont décrits ci-après.

III-1-2-3 Le traitement de l'hémangioendothéliome kaposiforme [36]

L'hémangioendothéliome kaposiforme n'a pas tendance à régresser spontanément, il se complique fréquemment du syndrome de Kasabach-Merritt. On traite cet hémangiome avec le même arsenal thérapeutique que le syndrome.

III-1-2-4 Le traitement du syndrome de Kasabach-Merritt [25, 36, 44, 47, 51, 60]

Il n'existe pas de recommandations précises pour ce type de syndrome car les réponses aux traitements sont très variables. Le but de la thérapie est de contrôler la coagulopathie et d'éradiquer la tumeur vasculaire.

Un traitement d'urgence, en cas d'hémorragies graves ou avant une chirurgie, est administré dans le but de corriger les paramètres hématologiques. Il consiste en la **transfusion** de plaquettes, de plasma frais congelé et de culots globulaires. Mais la transfusion de plaquettes est à éviter car on observe par la suite une augmentation de la taille de la tumeur avec aggravation des symptômes du syndrome de Kasabach-Merritt.

L'**exérèse chirurgicale** de la tumeur vasculaire est envisagée dans certains cas (tumeur unique, superficielle, en zone non vitale) mais reste discutée en raison du risque hémorragique important. Elle permet un rétablissement rapide des anomalies hématologiques et évite les effets secondaires des traitements médicaux.

L'**embolisation** est proposée et pratiquée avec succès pour certaines localisations.

Les **corticoïdes** par voie générale sont souvent utilisés en phase initiale du syndrome. La dose est forte : 2 à 5 mg/kg/j d'équivalent prednisone voire même 30 mg/kg/j avec des effets indésirables importants.

Les **interférons** et la **vincristine** sont aussi utilisés. La vincristine a déjà montré son efficacité et sa bonne tolérance dans certaines études.

Les **anti-fibrinolytiques** (acide ϵ -aminocaproïque et l'acide tranexamique) ont été utilisés avec succès.

Les **anti-agrégants plaquettaires** permettent de réduire l'agrégation des plaquettes au niveau de la tumeur, ainsi la thrombopénie est-elle maîtrisée. L'association acide acétylsalicylique (aspirine) à la ticlopidine, à la dose de 10 mg/kg/j pour chacune, semble efficace. La pentoxifylline à 100 mg/j a montré son intérêt. Elle inhibe l'agrégation plaquettaire et stimule le relargage de prostacyclines par les cellules endothéliales.

Les quatre traitements actuellement les plus régulièrement efficaces sont la corticothérapie générale, les interférons, la vincristine et l'association anti-agrégante (aspirine-ticlopidine). La réponse au traitement est imprévisible et le choix est empirique.

III-2 Les traitements des malformations vasculaires

III-2-1 Les traitements des angiomes plans

III-2-1-1 Le traitement pour la forme habituelle

L'angiome plan n'a pas tendance à régresser et ni à s'étendre avec l'âge, mais il subit la croissance du segment corporel où il se trouve.

Cette malformation capillaire ne nécessite pas proprement dit un traitement, mais le préjudice esthétique qu'elle représente est important. La cosmétologie, aujourd'hui, a pris beaucoup d'importance, c'est pourquoi la demande des patients ou des parents, est grande. Dans ce contexte, les moyens employés doivent être simples et ne pas engendrer de séquelles plus importantes que la lésion elle-même.

Le traitement de référence, depuis les années 1990, est le **laser à colorant pulsé**, la **chirurgie** étant pratiquée pour certaines indications.

III-2-1-1-1 Le laser à colorant pulsé [9, 23, 26, 34, 56, 61]

C'est un laser dit « vasculaire », c'est-à-dire que la longueur d'onde émise est susceptible d'être absorbée par l'hémoglobine. Il améliore la coloration de l'angiome plan sans toucher à la texture de la peau.

Le mode de production du faisceau est « pulsé », c'est-à-dire qu'il délivre une quantité d'énergie très importante en un laps de temps extrêmement court (une centaine de microsecondes). Cela produit un effet mécanique par micro-explosion à l'intérieur des capillaires, conduisant à leur rupture et à l'extravasation sanguine : c'est l'effet de **photothermolyse sanguine**.

Ce laser évite ainsi aux tissus avoisinant un effet thermique, et le risque de cicatrisation anormale est extrêmement réduit. Inversement, ce système a une limite à son efficacité liée au diamètre des capillaires (jusqu'à 150 µm).

Les résultats sont variables en fonction de la topographie, l'épaisseur dermique touchée, les ectasies ainsi que la densité et le débit sanguin circulant à l'intérieur de l'angiome plan. Ces caractéristiques ne peuvent pas être connues cliniquement, ni à l'aide d'exams non invasifs. C'est pourquoi, il est difficile de prévoir le nombre exact de séances de laser nécessaire ainsi que le résultat obtenu. Toutefois, la décoloration après traitement se situe en moyenne autour de 75%, avec des extrêmes possibles : une décoloration quasi-complète pour des angiomes plans de petite taille, et des malformations capillaires dont la réactivité au traitement est minimale avec un résultat faible malgré plusieurs séances.

Le traitement au laser reste un **traitement long** (4 à 10 séances). Chaque séance doit être espacée au minimum de 2 mois. Des soins locaux (eau thermale, crème apaisante, photoprotection, maquillage - Annexe 8) sont nécessaire après chaque passage au laser jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.

Les complications habituellement rencontrées sont une hyperpigmentation post-inflammatoire transitoire, une hypopigmentation, un retard de cicatrisation.

Sur les zones découvertes, le traitement peut être débuté dès la première année de vie, ce qui nécessite une anesthésie générale. Dans les autres localisations, on peut attendre que l'enfant soit plus grand pour pouvoir effectuer le traitement sous anesthésie locale. Mais, la recommandation est tout de même de traiter l'enfant le plus tôt possible car la nappe

d'angiome plan suit la croissance corporelle de l'enfant. De plus, il semblerait qu'un traitement précoce réduise le nombre de séances de laser et limite le risque de recoloration.

III-2-1-1-2 La chirurgie [9, 73]

La chirurgie permet de traiter les malformations capillaires qui répondent mal au traitement par laser. Il s'agit, en particulier, des **malformations de grande taille** (plus de 100 cm²), **des malformations situées au niveau des membres** où les risques de dépigmentation cutanée post-laser sont élevés, et **des formes vieilles chez l'adulte** (présence de nodules).

La chirurgie peut aussi être une alternative radicale et rapide au traitement par laser (nécessitant une anesthésie). Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque au cas par cas.

Dans certains cas, l'angiome plan à localisation faciale est associé à une hypertrophie des tissus mous ou osseux sous-jacents. Dans les localisations labiales, gingivales et maxillaires, ce caractère hypertrophique est fréquent et nécessite un traitement orthodontique et une chirurgie osseuse avec gestes d'harmonisation des tissus mous. Le but de cette stratégie thérapeutique est de rétablir la symétrie du visage et de stabiliser l'évolution de la malformation vasculaire.

III-2-1-2 Le traitement du syndrome de Sturge-Weber-Krabbe [3, 61, 62, 65]

Dans ce syndrome, le risque de convulsions est élevé, c'est pourquoi il est recommandé de mettre en place le plus tôt possible un **traitement prophylactique antiépileptique** pour limiter les séquelles motrices.

Compte-tenu de la fréquence des manifestations motrices, psychomotrices et oculaires, une prise en charge **neurologique** ainsi qu'un **suivi ophtalmologique** sont conseillés pour dépister toutes anomalies et en assurer le traitement rapide.

L'enjeu esthétique est également à prendre en compte, l'angiome plan pouvant être traité par **laser à colorant pulsé**.

III-2-1-3 Le traitement du syndrome de Klippel-Trenaunay [13, 23,82]

La prise en charge de ce syndrome est multidisciplinaire et essentiellement **symptomatique**. Elle dépend des complications présentes.

Une **contention élastique** précoce (chaussettes, bas, bandes...) est le traitement de référence pour limiter le développement des varices, de l'œdème et l'atteinte cutanée. L'observance est difficile chez les enfants.

Une **prise en charge orthopédique** est nécessaire pour traiter une inégalité de longueur des membres de plus de 2 cm. Elle consiste en une **épiphysothèse** : cette opération provoque l'involution progressive d'une partie ou de la totalité d'un cartilage de croissance au niveau d'un segment de membre, en général le genou. Pour une inégalité de longueur inférieure à 2 cm, la mise en place d'une talonnette de compensation du côté normal permet de compenser cette inégalité.

Les phénomènes thrombotiques sont traités par des **anticoagulants**.

Les malformations capillaires peuvent être traitées par **laser à colorant pulsé** mais l'efficacité est moindre et les effets secondaires plus fréquents que pour un angiome plan à localisation faciale.

III-3 Les traitements des malformations veineuses [26]

Le traitement est envisagé en fonction du retentissement fonctionnel et esthétique. Il dépend du siège de la malformation, de sa taille et de son degré d'infiltration en profondeur.

Le but du traitement est la lutte contre la distension veineuse et les thromboses entraînant une gêne quotidienne et des douleurs.

Il repose sur la **sclérothérapie percutanée**, la **chirurgie** ou le **laser**. Il existe aussi quelques **mesures préventives**.

III-3-1 La sclérothérapie percutanée [5]

C'est un traitement de première intention efficace, pratiqué sous anesthésie locale ou générale, en fonction de la taille des lésions, de leur localisation et du produit injecté.

Un bilan morphologique et une cartographie du drainage veineux sont réalisés en opacifiant la malformation veineuse. On injecte alors un produit sclérosant en petit volume : il

assèche les poches veineuses par réaction inflammatoire. Le produit sclérosant est choisi en fonction de la taille de la malformation : **Aetoxisclérol 3%**[®] pour les lésions de moins de 2 cm³, **Ethibloc**[®] pour les lésions de volume intermédiaire et des **cyanoacrylates** pour les plus volumineuses, en associant la chirurgie.

Des antalgiques de palier I sont administrés en flash pendant la sclérothérapie et pendant une quinzaine de jours pour traiter la douleur et la réaction inflammatoire post-embolisation.

Les complications sont rares et bénignes.

III-3-2 La chirurgie [5]

La chirurgie réparatrice est souvent pratiquée dans les formes très volumineuses. Il s'agit d'un geste de symétrisation, précédé de plusieurs procédures de sclérose pour assécher la malformation ou par embolisation percutanée à l'aide d'une colle chirurgicale synthétique (**Glubran**[®]) qui plastifie la malformation et facilite la dissection.

L'embolisation endovasculaire artérielle diminue le risque hémorragique pendant l'opération.

III-3-3 Le laser veineux endovasculaire [5]

Ce laser est indiqué pour les malformations veineuses superficielles muqueuses et cutanées ou à drainage veineux dangereux (orbites). On ne l'utilise pas pour les lésions étendues et profondes.

La fibre laser est introduite par ponction directe au niveau du site malformatif pendant plusieurs secondes. Des résultats concluant sont obtenus après une semaine.

Les complications sont bénignes et transitoires, mais des nécroses ont été parfois observées.

III-3-4 Les mesures préventives [26]

Une **contention élastique** de grade 2 permet de pallier à l'insuffisance musculaire lisse des veines pathologiques.

Lors des épisodes douloureux de thrombose, les **anti-inflammatoires locaux** et les **antiagrégants** sont des solutions efficaces.

La prévision d'un trouble de la coagulation est réalisée par l'administration d'une **héparine de bas poids moléculaire (H.B.P.M.)**.

III-4 Les traitements des malformations lymphatiques [45]

Les malformations lymphatiques n'ont pas tendance à régresser spontanément. Elles augmentent de volume et s'étendent avec l'âge. La prise en charge thérapeutique est difficile car ce sont des lésions très extensives et récidivantes à localisation imprécise. Le traitement ne s'impose que dans les formes importantes ou si les complications sont fréquentes.

III-4-1 Le traitement de la poussé inflammatoire [45, 92]

Il est basé sur l'utilisation des **anti-inflammatoires non-stéroïdiens** et **stéroïdiens** (corticoïdes), et des **antalgiques**.

L'utilisation d'**antibiotiques** (macrolides) est indiquée en cas de suspicion de surinfection bactérienne ou pour traiter un foyer infectieux bactérien responsable de la poussée inflammatoire.

Une **ponction évacuatrice** peut être utile pour réduire les manifestations compressives ou une intervention chirurgicale en urgence.

III-4-2 La chirurgie [34, 92]

La chirurgie est le traitement de **première intention** pour les **malformations lymphatiques** infiltrant le derme et l'hypoderme, type **micro-kystiques**. Ces lésions étant souvent beaucoup plus étendues que les vésicules visibles à la surface de la peau, l'exérèse sera large. Le retrait du lymphangiome dans sa totalité nécessite parfois plusieurs interventions : des récidives au sein des cicatrices peuvent se former. Le but de cette chirurgie est d'améliorer l'état fonctionnel du patient.

L'intervention comporte des risques : dans 10 à 30% des cas, il y a survenue de complications et les récidives sont fréquentes.

La chirurgie est aussi utilisée dans certaines malformations lymphatiques macro-kystiques qui ne peuvent être traitées par les autres alternatives thérapeutiques.

III-4-3 La sclérothérapie [92]

C'est un traitement très souvent pratiqué pour les **malformations lymphatiques macro-kystiques**. L'agent sclérosant le plus souvent utilisé est l'**Ethibloc**[®]. Il polymérise rapidement au contact du sang, laissant des embols biodégradables qui se résorbent en 4 à 6 semaines. Le kyste se durcit puis régresse en 2 à 6 mois. Les complications les plus fréquentes sont des réactions inflammatoires fébriles, des nodules inflammatoires et des ulcérations avec suintement d'agent sclérosant.

D'autres produits sclérosants peuvent être utilisés. L'**OK-432**, produit de lyophilisation de souches pyogènes de streptocoques A traités par Pénicilline G, induit une réaction inflammatoire locale et un processus de cicatrisation. Une fièvre transitoire peut être observée. L'**alcool absolu** induit, lui aussi, une réaction inflammatoire intense de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques. Son utilisation comporte plus de risques et est réservé aux formes complexes de malformations vasculaires.

III-4-4 Le laser [34]

Plusieurs lasers ont été proposés pour traiter les malformations lymphatiques avec des résultats intéressants. Le **laser CO₂** provoque une coagulation des vaisseaux lymphatiques qui conduit à la diminution des taux de récurrence de pseudo-vésicules. Il semble être d'une bonne efficacité pour certaines indications.

III-5 Les traitements des malformations artério-veineuses [26, 34, 61]

L'évolution des malformations artério-veineuses est imprévisible. Le traitement est multidisciplinaire et difficile.

L'**abstention thérapeutique** est souvent proposée en phase de quiescence (stade 1). Il est recommandé au patient de ne pratiquer aucun sport violent pour éviter les traumatismes. La contention élastique est indispensable dans les malformations artério-veineuses des membres car elle diminue le débit sanguin et réduit le risque de troubles trophiques.

Le traitement classique consiste en une **chirurgie d'exérèse** totale pour les formes étendues, précédée d'une **embolisation par voie endovasculaire**. L'**embolisation percutanée** est réservée aux formes très localisées. La surveillance post-opératoire clinique et échographique doit être rigoureuse.

Ce traitement (embolisation/chirurgie) est rarement très satisfaisant sur le plan esthétique et fonctionnel. Il est indiqué en stade 2 ou 3. Après traitement, il faut surveiller la zone où était implantée la lésion, et ce durant des années, car les récurrences sont fréquentes.

Synthèse de la Partie III

La majorité des **hémangiomes** (tumeurs vasculaires) régresse totalement sans traitement. L'**abstention thérapeutique** avec suivi clinique (photographies) est donc la première recommandation. Des **soins locaux** sont pratiqués dans le cas d'hémangiomes ulcérés et une **antibiothérapie** peut être mise en place. Des **antalgiques** sont administrés pour lutter contre les douleurs.

Pour les hémangiomes plus graves (10% des cas) à risque fonctionnel, vital ou esthétique, on s'adressera aux **corticoïdes par voie orale**, ou **injectable** au niveau des lésions, les **interférons α** , la **vincristine**, la **chirurgie** ou **les lasers**. L'**embolisation** est indiquée en dernier recours.

Depuis 2008, on assiste à un bouleversement dans le traitement des hémangiomes avec la découverte de l'efficacité remarquable du **propranolol** dans cette indication. Actuellement utilisé sous **A.T.U.** (autorisation temporaire d'utilisation), ce β -bloquant est indiqué maintenant en 1^{ère} intention dans certains types d'hémangiomes.

Les **malformations vasculaires**, contrairement aux tumeurs, n'ont pas tendance à régresser et représentent un préjudice esthétique non négligeable.

Les **angiomes plans** (forme habituelle des malformations capillaires) se traitent par **laser à colorant pulsé**. C'est le traitement de référence, la **chirurgie** permettant de traiter les angiomes ne répondant pas au laser.

Les **malformations veineuses** ne sont une indication de traitement que lorsqu'ils représentent une gêne importante au niveau fonctionnel ou esthétique. Le traitement repose sur la **sclérothérapie**, la **chirurgie réparatrice** et le **laser**.

Selon le même principe, on ne traite pas systématiquement les **malformations lymphatiques**. De plus, il n'existe pas de traitement spécifique pour ces lésions.

L'**abstention thérapeutique** est préconisée pour les **malformations artérioveineuses** en stade 1. La **chirurgie** associée à l'**embolisation** est la thérapeutique classique pour traiter les stades 2 et 3. Les récurrences sont fréquentes même des années après traitement, c'est pourquoi une **surveillance** est nécessaire.

Conclusion

Les anomalies vasculaires superficielles regroupent un grand nombre de lésions qu'il faut diagnostiquer précisément afin d'apporter le traitement le plus approprié.

Un large choix d'approches thérapeutiques est proposé mais trop souvent peu spécifique de l'anomalie vasculaire. Cela est du notamment au fait que la physiopathologie des « Angiomes » est encore mal comprise. Il est donc difficile pour le praticien de proposer des thérapeutiques anti-angiogéniques ciblées et de donner avec certitude des éléments pronostiques au patient et à sa famille. De nombreux progrès restent à faire dans ce domaine.

Les réunions de l'I.S.S.V.A. continuent tous les 2 ans à rassembler les spécialistes du domaine, dans le but de confronter les expériences. Cette collaboration (internationale, multidisciplinaire, et spécialisée) et ces échanges ont une grande importance car ils stimulent l'intérêt et les recherches et ils améliorent les approches diagnostiques et thérapeutiques. Au niveau national, des centres de référence des maladies dermatologiques rares (5 centres pour la France) ont pour mission la prise en charge des hémangiomes graves et des malformations vasculaires cutanées.

De plus, les avancées de la biologie et de la génétique moléculaire permettront une meilleure compréhension de ces pathologies, ce qui permettra la mise en place de nouvelles thérapeutiques plus précises ou, inversement, la découverte du mécanisme d'action exacte du propranolol pourra peut être donner plus d'informations sur la naissance et l'évolution des hémangiomes infantiles.

Cette découverte fortuite a provoqué une révolution dans la manière de traiter ces tumeurs du nourrisson. Compte-tenu de la rapidité d'action de ce β -bloquant et son excellente tolérance, il représente actuellement le traitement de première intention dans les hémangiomes graves du nourrisson avec des indications de plus en plus larges. Après la phase d'essais cliniques qui est en cours, ce médicament devrait obtenir prochainement une A.M.M. Il pourra donc être disponible à l'officine dans un futur proche.

Bibliographie

- [1] **AFKHAMI-AGHDA F.**
Traitement chirurgical des hémangiomes cutanés. Etude rétrospective. Thèse de Médecine, 1994, Nantes.
- [2] **AMICE J.**
Les organes des sens. www.moodle.univ-brest.fr. Consulté le 24/10/2010.
- [3] **ARTIGOU J-Y., MONSUEZ J-J.**
Cardiologie et maladies vasculaires. Elsevier Masson, 2007.
- [4] **ASSOUS N., BRIERE C., ANRACT P., KAHAN A., ALLANORE Y.**
Syndrome de Maffucci : des tumeurs « bénignes » à surveiller de près. www.rhumatologie.asso.fr. Consulté le 3/12/2010.
- [5] **BARBIER C., MARTIN A., PAPAGIANNAKI C., COTTIER J-P., LORETTE G., HERBRETEAU D.**
Malformations veineuses superficielles ou « angiomes veineux ». *La Presse Médicale*, 39, 2010, 471-481.
- [6] **BARBIER C., MARTIN A., PAPAGIANNAKI C., NOURI M., COTTIER J.P., HERBRETEAU D.**
Classification des anomalies vasculaires superficielles. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 5, (21), 2009, 248-257.
- [7] **BENATEAU H., LABBE D., DOMPMARTIN A., BOON L.**
Place de la chirurgie dans les hémangiomes au stade des séquelles. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 51, 2006, 330-338.
- [8] **BEREGI J.P., LAISSY J.P., ROUSSEAU H.**
www.sficv.com. Consulté le 5/11/2010.
- [9] **BERWALD C., SALAZARD B., BARDOT J., CASANOVA D., MAGALON G.**
Traitement chirurgical des malformations capillaires. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 51, 2006, 369-372.
- [10] **BOIXEDA P., CARMONA L.P., VANO-GALVAN S., JAEN P., LANIGAN S.W.**
Advances in treatment of cutaneous and subcutaneous vascular anomalies by pulsed dual 595 and 1064 nm application. *Medical Laser Application*, 23, (3), 2008, 121-126.
- [11] **BOURILLON A.**
Pédiatrie pour le praticien 4^{ème} Edition. MASSON Editeur, 2004.
- [12] **BUIS J., MAZER J-M.**
Le relissage fractionné par laser Fraxel® : un traitement complémentaire possible pour la chirurgie du rajeunissement facial. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 52, (3), 2007, 222-233.
- [13] **BUYSE S., AUTIER J., CARMANTRANT R., CHANZY N., DEFFIEUX X., FERRERI M., GYAN E., HAYOUN L., KARILA L., KLUGER N., LARRAR M., LEBOULANGER N., LEROLLE N., LE ROUX G., MOKHTARI F., MOULIN N., PESKINE A., PLANQUETTE B., SABBAB L., SEBE P., SIMON O.**
Maladies et grands syndromes. Estem, 2005.
- [14] **CABRINI D., ENJOLRAS O., MERLAND J-J., LAURIAN C., GELBERT F., ESCANDE J-P.**
Syndromes malformatifs des membres inférieurs. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 10, (9), 1997, 625-634.
- [15] **CAMMAN F.**
Etude rétrospective de 132 patients porteurs d'hémangiomes et de 21 cas de malformations artério-veineuses sur 11 ans. Thèse de Médecine, 1999, Nantes.
- [16] **CLARAC F., TERNAUX J.P., BUSER P., WOLTON D.**
Encyclopédie historique des neurosciences. Du neurone à la pensée. De Boeck, 2008.
- [17] **CLAUDE O.**
Chirurgie précoce des hémangiomes infantiles orbitaux-palpébraux présentant un risque fonctionnel ophtalmologique à l'aide d'un bistouri à ultrasons. Thèse de Médecine, 2005, Paris.
- [18] **COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE DE FRANCE**
Abrégés, Connaissances et Pratique. Masson, 2008.
- [19] **COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE DE FRANCE**
Item 223 : Angiomes cutanés. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. (135S), 2008, F181-F187.

[20] COLLEGE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FRANÇAIS DE CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

Angiomes de la face et de la cavité buccale. www.cmf-nancy.ifrance.com. Consulté le 15/11/2010.

[21] COLLEGE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FRANÇAIS DE CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

Corticothérapie, Fiche d'informations. www.cmf-nancy.ifrance.com. Consulté le 13/12/2010.

[22] COTTEN A.

Imagerie musculosquelettique : Pathologies générales. Elsevier Masson, 2005.

[23] COURS DU COLLEGE FRANÇAIS DE DEMATOLOGIE

Angiomes. *Ann Dermatol Venereol*, 132, 2005, 7S172-7S177.

[24] DEGARDIN-CAPON N., MARTINOT-DUQUENNOY V., PATENOTRE P., BREVIERE G-M., PIETTE F., PELLERIN P.

Le traitement chirurgical précoce des hémangiomes cutanés. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 51, 2006, 321-329.

[25] DENGUEZLI M.

Les hémangiomes et malformations vasculaires. Thèse de Médecine, 2000, Sousse, Tunisie.

[26] DEVULDER B.

Médecine vasculaire. Elsevier Masson, 2004.

[27] DIETEMANN J-L.

Neuro-imagerie diagnostique. Elsevier Masson, 2007.

[28] DOMINIQUE P.

Maladie de Fabry. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 7, (11), 1999, 559.

[29] DU VIVIER A., PHILIP H., KEE M-C.

Atlas de dermatologie clinique. Boeck Université, 1996.

[30] ELAINE N. MARIEB.

Anatomie et Physiologie Humaines 6^{ème} édition. Editions Pearson Education, 2005.

[31] ELFLEIN H.M., STOFFELNS B.M., PITZ S.

Laser and other treatment options in the therapy of infantile capillary eyelid and periorbital hemangiomas : An overview. *Medical Laser Application*, 25, (4), 2010, 242-249.

[32] EMMERICH J.

Maladies des vaisseaux. Editions Doin, 1998.

[33] ENJOLRAS O.

Angiomes et angiomatoses. *La Presse Médicale*, 39, (4), 2010, 454-456.

[34] ENJOLRAS O.

Angiomes mis à jour en 09-2007. www.therapeutique-dermatologique.org. Consulté le 19/11/2010.

[35] ENJOLRAS O., LEVERGER G., BREVIERE G-M., ROGER G., TOVI M., PELLEGRINO B., VAROTTI E., SOUPRE V., PICARD A.

Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Archives de pédiatrie*, 11, (2), 2004, 99-107.

[36] ENJOLRAS O., PICARD A., SOUPRE V.

Hémangiomes congénitaux et autres tumeurs infantiles rares. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 51, 2006, 339-346.

[37] ENJOLRAS O., WASSEF M.

Classification et données physiopathologiques en matière « d'angiomes » superficiels. *Sang, Thrombose et Vaisseaux*, 10, (9), 1998, 563-571.

[38] FAY A., NGUYEN J., WANER M.

Conceptual approach to the management of infantile hemangiomas. *The Journal of Pediatrics*, 157, (6), 2010, 881-888.

[39] FERRAQ Y.

Développement d'un modèle de cicatrisation épidermique après une désépidermisation laser. Thèse de Médecine, 2007, Toulouse III.

[40] GARGOURI S., TRIGUI M., HMIDI K., CHTIOUI I., ZOUID S., MESSAOUD R., BEN YAHIAS., KHAIRALLAH M.

Le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe : à propos de 5 cas. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 31, 2008, 142-143.

[41] GRIMALI I., DUVEAU E., ENJOLRAS O., VERRET J-L., GINIES J-L.

Efficacité et danger de l'interféron alpha dans le traitement des hémangiomes graves du nourrisson. *Archives de Pédiatrie*, 7, (2), 2000, 163-167.

[42] GROS O.

Les angiomes chez l'enfant : un atlas sur CD ROM. Thèse de Médecine, 1997, Nantes.

[43] GUIBAUD L.

Aspect anté et post-natal des tumeurs vasculaires, Hémangiome ou Hémangiomes ? (to be RICH or NICH). 10^{ème} Symposium d'imagerie pédiatrique et périnatale à Bruxelles. Septembre 2006. www.sfip-radiopediatrie.org. Consulté le 19/11/2010.

[44] HALL G. W., BOLTON MAGGS P.H.B., HANN I.M.

Kasabach-Merritt syndrome : caveats of diagnosis and management. *Current paediatrics*, 10, (2), 2000, 72-78.

[45] HAMEL-TEILLAC D.

Lymphangiomes mis à jour en 09-2007. www.therapeutique-dermatologique.org. Consulté le 17/01/2011.

[46] HOLMES W.J.M., MISHRA A., GORST C., LIEW S.H.

Propranolol at first-line treatment for rapidly proliferating Infantile haemangiomas. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 8, 2010, 1-7.

[47] HOYOUX C.

La vincristine : nouveau traitement des hémangiomes infantiles ? *La revue médicale de Liège*, 63 (1), 2008, 14 – 17.

[48] JAMES I.

Les angiomes et lymphangiomes. Session Septembre 2009. www.sofop.org. Consulté le 14/12/2010.

[49] JEDDANE L., BENHSAEIN I., AILAL F., BARAKAT A., BENJOUAD A., BOUSFIHA A.

L'ataxie-télangiectasie : nécessité d'un diagnostic anténatal pour une maladie non exceptionnelle. *Espérance médicale*, 170, (17), 2010, 396-400.

[50] KAMINA P.

Petit atlas d'anatomie. Maloine, 2001.

[51] KELLY M.

Kasabach-Merritt Phenomenon. *Pediatric Clinics of North America*, 57 (5), 2010, 1085-1089.

[52] KHOUDRI I., CHRAIBI R., KHATIBI B., EL MEKNASSIL., SENOUCI K., HASSAM B.

Syndrome de Maffucci et hamartome épidermique étendu sur le même membre. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 10, (136), 2009, 702-704.

[53] LACOLLEY P.

Biologie et pathologies du cœur et des vaisseaux. John Libbey Eurotext, 2007.

[54] LACOSTE A., LEAUTE-LABREZE C.

Hémangiomatose miliaire. *Ann Dermatol Venerol*, 134, 2007, 694-698.

[55] LACOUR J.P., GROUPE DE RECHERCHE CLINIQUE EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE.

Hémangiomes et gestes invasifs de diagnostic prénatal. 2002. www.sfdermato.actu.com. Consulté le 23/11/2010.

[56] LAFFITTE F., CHAVOIN J-P.

Les malformations capillaires et leur traitement. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 51, 2006, 357-368.

[57] LAMY S., LACHAMBRE M-P., LORD-DUFOUR S., BELIVEAU R.

Propranolol suppresses angiogenesis *in vitro* : inhibition of proliferation, migration, and differentiation on endothelial cells. *Vascular Pharmacology*, 53, 2010, 200-208.

- [58] LEAUTE-LABREZE C., DUMAS DE LA ROQUE E., HUBICHE T., BORALEVI F., THAMBO J-B., TAIEB A.**
 Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England Journal of Medicine*, 358, (24), 2649-2651.
- [59] LEAUTE-LABREZE C., SANS-MARTIN V.**
 Hémangiome infantile. *La Presse Médicale*, 39, (4), 2010, 499-510.
- [60] LE NOUAIL P., VISEUX V., ENJOLRAS O.**
 Phénomène de Kabasach-Merritt. *Ann Dermatol Venereol*, 134, 2007, 580-586.
- [61] LORETTE G.**
 Dermatologie pédiatrique. Editions Doin, 2007.
- [62] LORETTE G., PIRAM M., HERBRETEAU D., LERMUSIAUX P.**
 Le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe. *Ann Dermatol Venereol*, 131, 2004, 405-406.
- [63] LUBICZ B.**
 Traitement des malformations vasculaires superficielles. 10^{ème} Symposium d'imagerie pédiatrique et périnatale à Bruxelles. Septembre 2006. www.sfip-radiopediatrie.org. Consulté le 24/11/2010.
- [64] LYON G., EVRARD P.**
 Neuropédiatrie. Elsevier Masson, 2000.
- [65] MARUANI A.**
 Syndrome de Sturge-Weber. *La Presse Médicale*, 39, 2010, 482-486.
- [66] MELISSOPOULOS A., LEVACHER C.**
 La peau, structure et physiologie. Editions Tech & Doc Lavoisier, 1998.
- [67] MICHEL J-L., PATURAL H.**
 Efficacité des bêtabloquants par voie orale dans le traitement des hémangiomes prolifératifs du nourrisson. *Archives de Pédiatrie*, 16, 2009, 1565-1568.
- [68] MISERY L.**
 Angiomes, Cas Cliniques. Power Point 27 Novembre 2009. www.jmgb.net. Consulté le 25/01/2011.
- [69] MISERY L.**
 Innervation cutanée EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 5D-O20-E10, 2006.
- [70] MONNIER D., PELLETIER F., AUBIN F., PUZENAT E., MOULINT., HUMBERT P.**
 Syndrome P.H.A.C.E. d'expression incomplète : Hémangiome facial associé à une agénésie complète d'une artère carotide interne. *Annales de Dermatologie et Vénérologie*, 5, (132), 2005, 451-454.
- [71] MOURE C.**
 Classification des malformations vasculaires superficielles : Fondement de la classification et intérêt clinique. Mémoire en Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, 2006, Rouen.
- [72] NORTH P.E., WANER M., MIZERACKI A., MRAK R.E., NICHOLAS R., KINCANNON J., et al**
 A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*, 137, 2001, 559-570.
- [73] PELISSIER P.**
 Les tumeurs vasculaires, prise en charge chirurgicale. 33^{ème} Séminaire Chirurgie dermatologique 18 et 19 juin 2004. www.chirurgie-dermatologique.com. Consulté le 15/12/2010.
- [74] PERDU J.**
 Maladie de Rendu-Osler-Weber. *Sang, Thrombose, Vaisseaux*, 8, (14), 2002, 493-499.
- [75] PERDU J.**
 Syndrome de Cobb. *Sang, Thrombose, Vaisseaux*, 4, (15), 2003, 221-222.
- [76] POURNARAS C.**
 Pathologies vasculaires oculaires. Elsevier Masson, 2008.
- [77] PROST-SQUARCIONI C., HELLER M., FRAITAG S.**
 Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venereol*, 132, 8S3-8S48, 2005.

- [78] PROST-SQUARCIONI C., HELLER M., FRAITAG S.**
Les grandes fonctions de la peau. *Ann Dermatol Venereol*, 132, 8S51-8S67, 2005.
- [79] REVILLARD J-P., ASSOCIATION DES ENSEIGNANTS D'IMMUNOLOGIE DES UNIVERSITES DE LANGUE FRANCAISE**
Immunologie. Boeck Université, 2001.
- [80] ROSE D.**
Les afférences somesthésiques – voies ascendantes. www.neurobranches.fr. Consulté le 2/11/2010.
- [81] ROUET V.**
Etudes des interactions du VEGF et biomimétiques des héparanes sulfates, les RGTA. Thèse de Sciences, 2004, Paris XII-Val de Marne.
- [82] SAMIMI M., LORETTE G.**
Syndrome Klippel-Trenaunay. *La Presse Médicale*, 39, (4), 2010, 487-494.
- [83] SANS-MARTIN V.**
Traitement des hémangiomes infantiles sévères par le Propranolol. Thèse de Médecine, 2009, Bordeaux.
- [84] SAURAT J-H.**
Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Elsevier Masson, 2004.
- [85] SILVE C., JUPNER H.**
Enchondromatose. www.orphanet.fr. Consulté le 3/12/2010.
- [86] SILVESTRE J-S.**
Angiogenèse physique et thérapeutique. Inserm U689, Centre de Recherche Cardiovasculaire Lariboisière. www.julioone.free. Consulté le 22/11/2010.
- [87] SOMMELET D., CLAVEL J., LACOUR B.**
Epidémiologie des cancers de l'enfant. Springer, 2009.
- [88] STIER M-F., GLICK S.A., HIRSHR J.**
Laser treatment of pediatric vascular lesions : Port wine stains and hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, (2), 2008, 261-285.
- [89] TAZI MEZALEK L.**
650 Syndrome de Bonnet Dechaume Blanc : à propos d'un cas. *Journal Français d'Ophtalmologie*, S1, (32), 2009, 1194.
- [90] VAN DEN ABEELE T.**
Pathologie du cavum. Elsevier Masson, 2002.
- [91] WEIBEL L.**
Propranolol – un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles. *Paediatrica*, 2, (20), 2009, 29-31.
- [92] WIERZBICKA E., HERBRETEAU D., ROBERT M., LORETTE G.**
Malformations lymphatiques kystiques. *Ann Dermatol Venereol*, 133, 2006, 597-601.
- [93] ZIMMERMANN A.P., WIEGAND S., WERNER J.A., EIVAZI B.**
Propranolol therapy for infantile haemangiomas : Review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 4, (74), 2010, 38-342.
- [94] www.affsaps.fr.**
Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations Chrorhydrate de Propranolol Pierre Fabre Dermatologie. Consulté le 6/01/2011.
- [95] www.fr.academic.ru.**
C16H21NO2 Propranolol. Consulté le 27/01/2011.
- [96] www.portailmedicament.respi.fr.**
Monographie de Propranolol Chl Pierre Fabre. Consulté le 7/01/2011.

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la peau	11
Figure 2 : Schéma d'un follicule pilo-sébacé	20
Figure 3 : Structure de l'ongle	24
Figure 4 : Schéma de la vascularisation de la peau	25
Figure 5 : Schéma du réseau nerveux cutané	29
Figure 6 : Hémangiome tubéreux chez une petite fille âgée de 1 an	40
Figure 7 : Hémangiome sous-cutané	40
Figure 8 : Hémangiome mixte	41
Figure 9 : Profil évolutif des hémangiomes	45
Figure 10 : Syndrome de Kasabach-Merritt d'installation récente avec tumeur devenue brusquement ecchymotique et luisante	47
Figure 11: Evolution des hémangiomes infantiles, et congénitaux : RICH et NICH	49
Figure 12 : R.I.C.H. a : à la naissance ; b : après régression spontanée	50
Figure 14 : Infiltration jugale d'un N.I.C.H	50
Figure 13 : N.I.C.H. au niveau du tronc	50
Figure 15 : Angiome plan du tronc	53
Figure 16 : Angiome veineux	56
Figure 17 : Malformation lymphatique macro-kystique	57
Figure 18 : Malformation artério-veineuse de la main et avant-bras gauches	59
Figure 19 : Photographies d'un patient avant et après traitement par propranolol	74
Figure 20 : Formule chimique du propranolol	78

Liste des tableaux

Tableau 1: Principales indications de traitement des hémangiomes infantiles	65
Tableau 2 : Planning de suivi médical des patients	77
Tableau 3 : Caractéristiques des traitements de tous les cas rapportés d'hémangiomes traités par propranolol. (Avril 2010)	80

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'informations sur la corticothérapie [20]

Annexe 2 : Formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'A.T.U. nominative [94]

Annexe 3 : Fiche de demande initiale de traitement [94]

Annexe 4 : Fiche de demande de poursuite de traitement [94]

Annexe 5 : Fiche de mise sous traitement [94]

Annexe 6 : Fiche d'arrêt de traitement [94]

Annexe 7 : Monographie du Propranolol Chl Pierre Fabre D 3,75 mg/mL Solution buvable [96]

Annexe 8 : Fiche d'information de traitement d'angiome plan par laser vasculaire [55]

Annexe 1

FICHE D'INFORMATION

Service de Chirurgie maxillo-faciale et plastique

Hôpital Central

CHU de NANCY

LA CORTICOTHERAPIE

A l'usage des parents

(La corticothérapie chez l'enfant est très rarement utilisée dans les pathologies relevant de la chirurgie maxillo-faciale et plastique, essentiellement dans le cas de certains types d'angiomes).

Un traitement corticoïde vient d'être prescrit à votre enfant. La corticothérapie peut être prescrite dans différentes maladies, en règle générale pour une durée prolongée allant de quelques semaines à quelques mois.

PRESENTATION ET PRISE DU TRAITEMENT

Le traitement corticoïde existe sous différentes formes : les corticoïdes injectables par voie intra-veineuse utilisés en hospitalisation, sous forme de perfusion par exemple de Solumédrol et les corticoïdes en comprimés.

Le médicament le plus utilisé est la Prednisone, commercialisé sous le nom de CORTANCYL, qui se présente sous forme de petits comprimés blancs, dosés à 20 mg, 5 mg ou 1 mg. Les comprimés à 20 et 5 mg sont sécables. Ceci permet de donner une dose précise, correspondant au mieux à la situation de votre enfant.

Le Solupred en comprimés effervescents est moins utilisé. Il s'agit de la Prednisolone, molécule proche de la prednisone, mais dont l'efficacité n'est pas strictement superposable.

Le traitement est donné tous les jours, en une prise le matin ou en 2 prises matin et soir, selon les doses et la maladie.

La dose changera avec le temps : élevé au début du traitement, puis diminuée progressivement. Il faut donc avoir un calendrier où vous noterez la dose reçue chaque jour. Après un certain temps de traitement pris tous les jours (continu), il est souvent possible que le traitement soit donné un jour sur deux (discontinu). Il est alors plus indispensable d'avoir un système pense-bête » afin de ne pas se tromper car il serait ennuyeux de rester 2 jours sans médicaments.

Le traitement représente des cachets à avaler. Il ne faut se tromper, ni dans la dose, ni dans les jours ou les horaires de prise. Nous conseillons l'utilisation de piluliers avec des casiers permettant la préparation des médicaments pour la semaine.

Le traitement de votre enfant est important. N'oubliez pas. Il ne faut jamais interrompre soudainement ce traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Le traitement corticoïde peut entraîner des effets secondaires. Ces effets sont dépendants de la dose et variables suivant les enfants.

Il est important de connaître les effets secondaires possibles afin de les prévenir.

- **augmentation de l'appétit** qui peut provoquer une prise de poids rapide et inharmonieuse (gros ventre et grosses joues). Les enfants qui prennent des corticoïdes ont un appétit augmenté. Ils peuvent grossir beaucoup s'ils ont libre accès à la nourriture.

- **pression artérielle plus élevée** : c'est pour cela que votre enfant doit manger moins salé. La pression artérielle (tension) sera mesurée à chaque consultation.

La diététicienne vous conseillera donc un régime : limité en sucre et en graisses pour ne pas grossir et limité en sel pour la pression artérielle. Il est important de le suivre et il faut éviter de grignoter en dehors des repas.

--- aucune addition de sel : ne pas rajouter de sel, éviter la consommation d'aliments préparés, conserves, charcuterie, fromages, chips, gâteaux apéritifs,

--- diminuer la consommation de sucre : supprimer les sucres d'absorption rapide, sucre, sucreries, gâteaux, chocolat, confitures, boissons sucrées (les produits « light » et l'aspartam sont autorisés),

--- consommer plus d'aliments riches en fibres : légumes, fruits frais,

--- éviter les aliments riches en graisse : diminuer le beurre, préférer les margarines, les huiles végétales.

Le régime doit être adapté à chaque enfant suivant les doses prises. Il doit être suivi de façon stricte tant que les doses de corticoïdes sont élevées, élargi quand les doses sont diminuées ou données un jour sur deux.

- **Modification de la peau** : joues rouges, augmentation de la pilosité, ecchymoses (la peau est plus fragile et les enfants peuvent avoir facilement des « bleus »). La corticothérapie peut favoriser le développement d'acné et de vergetures chez les adolescents. Le dermatologue pourra vous conseiller.

- **Moins grande résistance aux infections** : il faudra consulter rapidement votre médecin si votre enfant a de la fièvre. La corticothérapie diminue un peu les défenses immunitaires.

- **Maux d'estomac** : on recommande de ne pas prendre les cachets à jeun. Votre médecin prescrira peut être un pansement gastrique ou un autre cachet au début du traitement pour éviter les douleurs.

- **Déminéralisation osseuse** : un supplément de calcium et de vitamine D sera prescrit.

- **Changement de comportement** : les plus jeunes peuvent être un peu « surexcités », avoir des crises de colère. Les adolescents signalent des sautes d'humeur, des troubles du sommeil.

- **Croissance** : le traitement corticoïde à fortes doses tous les jours bloque la croissance. Celle-ci redémarre lorsque les doses sont diminuées et lorsque le traitement n'est plus donné qu'un jour sur deux. Comme le problème est important, la taille est mesurée à chaque consultation. Un ralentissement de la croissance peut conduire votre médecin à modifier le traitement.

Cette liste peut vous sembler bien longue... Il s'agit de tout ce qui peut arriver avec ce traitement, mais votre enfant ne développera pas tous les ennuis. Votre médecin surveillera l'apparition d'éventuels effets secondaires.

ACTIVITE SPORTIVE ET LOISIRS

Votre enfant peut participer à tous les loisirs et activités sportives dont il est capable à la maison ou à l'école.

Une activité sportive régulière permettra de mieux tolérer la corticothérapie.

Les sorties familiales et les vacances ne posent pas de problèmes. Il est prudent d'avertir votre équipe soignante d'un voyage lointain qui peut ne pas être recommandé à certaines périodes ou nécessiter des vaccins spéciaux.

QUAND CONSULTER LE MEDECIN ?

- contact direct avec la varicelle. Cette maladie peut être grave chez les enfants sous corticoïdes. En cas de contact avec un enfant qui a la varicelle, avertissez votre médecin. Un traitement vous sera donné (Zovirax).

- fièvre, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, maux de tête,

- vaccinations. Les vaccins seront prescrits par votre médecin. Certains vaccins (BCG, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune) sont contre-indiqués.

Fiche d'information proposée par la Société de Néphrologie Pédiatrique

Annexe 3

Laboratoire Pierre Fabre Dermatologie
Contact 24h/24 : 01.49.10.96.18

D1 - FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

Autorisation temporaire d'utilisation nominative

Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable

Page 1/2

MEDECIN	PATIENT
Nom :	Initiales Patient : -
Spécialité :	(3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)
Service :	Date de naissance : / /
Hôpital / adresse :	(JJ/MM/AAAA)
.....	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Téléphone :	Taille (cm) : Poids (kg) :
Fax :	
ANTECEDENTS	
Patient :	
Poids de naissance (kg) :	
Prématurité	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Age corrigé atteint	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Asthme	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Pathologie cardiaque	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Antécédent de réaction anaphylactique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Terrain atopique (dermatite atopique, rhinite allergique, conjonctivite allergique, antécédents familiaux atopiques, autre antécédent médical cliniquement significatif) : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
CLINIQUE	
Description de l'hémangiome :	
Localisation : <input type="checkbox"/> Visage	si oui, Taille : > 1,5 cm <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
	Diamètre du plus grand hémangiome :cm
<input type="checkbox"/> Autre(s) localisation(s)	à détailler :
	Taille :
Risque vital	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, à détailler :	
Retentissement fonctionnel	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, lequel :	
Ulcération sévère ne répondant pas à des soins simples	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
à détailler :	
Patient incluable dans l'un des essais cliniques ¹ actuellement en cours :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si non, pourquoi :	
Traitements antérieurs de l'hémangiome :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
si oui, à détailler :	

¹ - A randomised, controlled, multidose, multicentre, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind).

- A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of Propranolol in infants treated for proliferating infantile hemangiomas (IHs) requiring systemic therapy

- Etude clinique randomisée du propranolol versus placebo dans le traitement des hémangiomes capillaires infantiles

EXAMENS PREALABLES A LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT

Examens*	Résultats
<input type="checkbox"/> Examen clinique complet	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal
<input type="checkbox"/> Glycémie capillaire	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal
<input type="checkbox"/> Bilan hépatique	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal
<input type="checkbox"/> Bilan rénal	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal
<input type="checkbox"/> ECG	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal
<input type="checkbox"/> Echographie cardiaque	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal

Si résultats anormaux, détaillez :

* Si non encore réalisés :
Je soussigné Dr m'engage à ne débuter le traitement qu'après l'obtention des résultats de l'ensemble des examens sus cités.

Date :

Signature du médecin :

TRAITEMENTS

Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable

Posologie prescrite :

Autres traitements en cours

Produit (DCI)	Posologie	Date de début

Mère allaitante oui non Si oui, traitements en cours :

Date : ----/----/-----

Signature :

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier
Unité ATU
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Pierre Fabre Dermatologie avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS.
fax : 05 63 58 86 63

Annexe 4

Laboratoire Pierre Fabre Dermatologie
Contact 24h/24 : 01.49.10.96.18

D3 - FICHE DE DEMANDE DE POURSUITE DU TRAITEMENT Autorisation temporaire d'utilisation nominative Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable

MEDECIN		PATIENT	
Nom :	Spécialité :	Service :	Hôpital / adresse :
Téléphone :	Fax :	Initiales Patient : - (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)	Date de naissance : / / (JJ/MM/AAAA)
		Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Taille (cm) : Poids (kg) :
		N°ATU précédente :	
RENSEIGNEMENT SUR LE TRAITEMENT			
Date de début du traitement : / / (JJ/MM/AAAA)			
Posologie depuis le début du traitement :			
Date (JJ/MM/AAAA)	Posologie (mg/kg/j)	Nb prises/j	Raison de la modification de posologie
J0 :			<input type="checkbox"/> Titration <input type="checkbox"/> Ajustement au poids <input type="checkbox"/> Tolérance*
			<input type="checkbox"/> Titration <input type="checkbox"/> Ajustement au poids <input type="checkbox"/> Tolérance*
			<input type="checkbox"/> Titration <input type="checkbox"/> Ajustement au poids <input type="checkbox"/> Tolérance*
			<input type="checkbox"/> Titration <input type="checkbox"/> Ajustement au poids <input type="checkbox"/> Tolérance*
			<input type="checkbox"/> Titration <input type="checkbox"/> Ajustement au poids <input type="checkbox"/> Tolérance*
*Si une diminution de dose a été liée à un problème de tolérance, remplir la fiche de déclaration d'Effet Indésirable (cf. fiche D4) et la transmettre au service de pharmacovigilance de Pierre Fabre par email à l'adresse pharmacovigilanceATUpropranolol@pierre-fabre.com (ou par fax au 01.49.10.80.90).			
Posologie envisagée pour la poursuite du traitement : mg/ kg /j			
EXAMENS REALISES			
Examens	Résultat		
<input type="checkbox"/> Examens cliniques complets mensuels	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif	<input type="checkbox"/> Anormal	
<input type="checkbox"/> Glycémies capillaires effectuées lors des ajustements de posologie	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif	<input type="checkbox"/> Anormal	
<input type="checkbox"/> ECG effectués lors des ajustements de posologie et tous les 3 mois	<input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif	<input type="checkbox"/> Anormal	
Si résultats anormaux ou autre situation clinique, détaillez:			
.....			
.....			
.....			

Justification de la poursuite de traitement:		
détaillez :		
.....		
.....		
TRAITEMENTS CONCOMITANTS		
Produit (DCI)	Posologie	Date de début
TOLERANCE		
Le patient a-t-il présenté des effets indésirables :		
<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Non		
Si oui :		
<i>remplir la fiche de déclaration d'Effet Indésirable (cf. fiche D4) et la transmettre au service de pharmacovigilance de Pierre Fabre par email à l'adresse pharmacovigilanceATUpropranolol@pierre-fabre.com (ou par fax au 01.49.10.80.90).</i>		

Date : ----/----/-----

Signature :

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier Unité ATU 143-147 boulevard Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11</p>
--

Pour la commande de produit dans le cadre d'un réapprovisionnement, une copie de cette fiche devra être adressée à Pierre Fabre Dermatologie avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS.

fax : 05 63 58 86 63

Annexe 5

Laboratoire Pierre Fabre Dermatologie
Contact 24h/24 : 01.49.10.96.18

D2 - FICHE DE MISE SOUS TRAITEMENT

Autorisation temporaire d'utilisation nominative

Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable

MEDECIN	PATIENT
Nom :	Initiales Patient : -
Spécialité :	(3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)
Service :	Date de naissance : / /
Hôpital / adresse :	(JJ/MM/AAAA)
.....	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Téléphone :	Taille (cm) : Poids (kg) :
Fax :	N° ATU :
RENSEIGNEMENT SUR LE TRAITEMENT	
Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable	
Date de mise sous traitement : / /	Posologie prescrite :
EXAMENS REALISES LORS DE LA MISE SOUS TRAITEMENT EN MILIEU HOSPITALIER	
<ul style="list-style-type: none">- Examen clinique complet : à réaliser toutes les heures pendant 4 heures après la 1^{ère} administration <input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal à détailler :- Glycémie capillaire : à réaliser toutes les 2 heures pendant 4 heures après la 1^{ère} administration <input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal à détailler :- ECG : à réaliser toutes les 2 heures pendant 4 heures après la 1^{ère} administration <input type="checkbox"/> Normal ou non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal à détailler :	
Le cas échéant, remplir la fiche de déclaration d'Effet Indésirable (cf. fiche D4) et la transmettre au service de pharmacovigilance de Pierre Fabre par email à l'adresse pharmacovigilanceATUpropranolol@pierre-fabre.com (ou par fax au 01.49.10.80.90).	

Date : ----/----/-----

Signature :

Merci de bien vouloir adresser cette fiche à Pierre Fabre Dermatologie :

fax : 05 63 58 86 63

Annexe 6

Laboratoire Pierre Fabre Dermatologie
Contact 24h/24 : 01.49.10.96.18

D5 - FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT Autorisation temporaire d'utilisation nominative Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable

*A compléter par le médecin hospitalier prescripteur
et à envoyer par fax à Pierre Fabre Dermatologie au : 05 63 58 86 63*

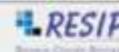
MEDECIN	PATIENT
Nom :	Initiales Patient : [] [] [] - [] [] []
Spécialité :	(3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)
Service :	Date de naissance : [] [] / [] [] / [] [] [] [] [] []
Hôpital / adresse :	(JJ/MM/AAAA)
.....	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Téléphone :	Taille (cm) : Poids (kg) :
Fax :	N°ATU précédente :
CIRCONSTANCES DE L'ARRET DE TRAITEMENT	
<input type="checkbox"/> Le patient n'a jamais pris le traitement (réévaluation clinique, apparition d'une contre-indication, refus des parents...)	
.....	
<input type="checkbox"/> Le patient a débuté le traitement et le traitement a été arrêté pour :	
<input type="checkbox"/> Effet indésirable	
Remplir la fiche de déclaration des Effets Indésirables (cf. fiche D4) et la transmettre au service de pharmacovigilance de Pierre Fabre par e-mail à l'adresse	
pharmacovigilanceATUpropranolol@pierre-fabre.com (ou par fax au 01.49.10.80.90).	
<input type="checkbox"/> Apparition d'une contre-indication	
<input type="checkbox"/> Décision liée à une bonne efficacité	
<input type="checkbox"/> Décision liée à une mauvaise efficacité	
<input type="checkbox"/> Autre (souhait de la famille, etc...)	
RAPPEL	
Si Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable a été administré pendant une durée au moins égale à 3 mois, prévoir deux visites de surveillance post-traitement du patient :	
- 12 mois	
- 24 mois	
afin d'évaluer le retentissement du traitement sur la croissance staturo-pondérale et le développement neurologique de l'enfant.	

Signature :

Date : ----/----/-----

Annexe 7

Monographie de **PROPRANOLOL CHL PIERRE FABRE D 3,75 mg/ml Solution buvable Boîte de 1 Flacon (+ pipette graduée) de 120 ml**



Accès direct au résumé - Sélectionnez un chapitre dans cette liste

Monographie complète

Composition

ATU autorisée le 27/05/2010

(exprimée par 1 ml de solution)	
Principes Actifs	
Propranolol chlorhydrate : 4,28 mg, équivalent à propranolol	3,75 mg
Excipients	
Hydroxyéthylcellulose	
Saccharine sodique (E954)	
Sodium propionate (E281)	
Arôme fraise	
Arôme vanille	
Oxigue acide (E330) monohydraté	
Eau purifiée	

Classification

ATU autorisée le 27/05/2010

Classification ATC

- ▶ MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES
- ▶ AUTRES PRÉPARATIONS DERMATOLOGIQUES
- ▶ AUTRES PRÉPARATIONS DERMATOLOGIQUES
- ▶ Autres médicaments dermatologiques (D11AX)

Classification BCB

- ▶ Dermatologie
- ▶ Autres traitements de dermatologie
- ▶ Autres médicaments de dermatologie
- ▶ Propranolol

Indications thérapeutiques

ATU autorisée le 27/05/2010

Non renseigné.

- Hémangiome infantile prolifératif du nourrisson

Posologie et mode d'administration

ATU autorisée le 27/05/2010

Le schéma thérapeutique recommandé pour la prise en charge des hémangiomes est celui qui a été retenu pour l'étude V00400 SB 301 actuellement en cours chez les nourissons 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 1 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).

Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml doit être administré en 2 prises par jour, le matin et en fin d'après midi, juste avant le repas directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la pipette graduée en mg de propranolol fournie avec le flacon, sans être au préalable mélangé avec un aliment ou une boisson.

La mise sous traitement nécessite un bilan préalable (voir mises en garde et précautions d'emploi). La première administration ainsi que toute augmentation de posologie doivent se faire en milieu hospitalier avec une surveillance appropriée (voir mises en garde et précautions d'emploi).

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

Contre-indications

ATU autorisée le 27/05/2010

o Les contre-indications sont celles connues du propranolol :

- Bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme: les bêta-bloquants non sélectifs sont formellement contre-indiqués chez les asthmatiques (même si l'asthme est ancien et non actuellement symptomatique, quelle que soit la posologie).
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,
- angor de Prinzmetal,
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),
- bradycardie (< 45-50 battements par minute),
- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques,
- phéochromocytome non traité,
- hypotension artérielle,
- hypersensibilité au propranolol,
- antécédent de réaction anaphylactique,
- association à la flectafémine, au sulpiride (*voir rubrique 5.4*),
- dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives chez le cirrhotique: insuffisance hépatique évoluée avec hyperbilirubinémie, ascite massive, encéphalopathie hépatique.
- prédisposition à l'hypoglycémie (comme après un jeûne ou en cas d'anomalie de réponse aux hypoglycémies).

o Concernant l'utilisation du propranolol en pédiatrie :

- prématuré n'ayant pas atteint l'âge corrigé
- nouveau-né allaité par sa mère traitée par bêta-bloquant (risque de surdosage)

CONTRE-INDIQUÉ :

- Hypersensibilité au propranolol
- Bronchopneumopathie chronique obstructive
- Asthme
- Insuffisance cardiaque non contrôlée
- Choc cardiogénique
- Bloc auriculoventriculaire du 2ème et 3ème degrés non appareillés
- Angor de Prinzmetal
- Maladie du sinus
- Bloc sino-auriculaire
- Bradycardie < 45 à 50 bat/min
- Phénomène de Raynaud
- Maladie artérielle périphérique
- Phéochromocytome non traité
- Hypotension artérielle
- Antécédent de réaction anaphylactique
- Insuffisance hépatique avec hyperbilirubinémie, ascite massive, encéphalopathie
- Prédisposition à l'hypoglycémie
- Prematuré
- Nouveau-né allaité de mère traitée par bêta-bloquant

Mises en garde spéciales

- 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
 - ECG et échographie cardiaque bidimensionnelle (dépistage d'un trouble de la fonction cardiaque pré-existant ou induit)
- 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) ◦ 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.
- **Il est nécessaire d'arrêter le traitement par propranolol si :**
 - Fréquence cardiaque < 50 bpm
 - Pression artérielle < 60/40 mmHg
 - Glycémie < 40 mg/dl Une surveillance appropriée de l'enfant sera mise en place jusqu'à disparition des symptômes. En cas de bronchospasme, l'administration de bêta2 agonistes et de corticostéroïdes inhalés est possible et il est recommandé de suspendre le traitement en cours par propranolol.

Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi sont celles connues du propranolol.

• **Hypoglycémie:**

Le propranolol s'oppose à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie. Il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie en particulier tachycardie, palpitations et sueurs. Il peut aggraver les hypoglycémies survenant chez les patients à risque tels que le nouveau-né, l'enfant, l'insuffisant hépatique, ou dans des situations à risque, telles que le jeûne ou les vomissements ou le surdosage.

Ces hypoglycémies associées à la prise de propranolol ont pu se présenter exceptionnellement sous forme de crises convulsives et/ou de coma.

La première administration et toute augmentation de dose doit faire l'objet d'un suivi renforcé de la glycémie capillaire en milieu hospitalier.

Le traitement par propranolol sera arrêté si la glycémie < 40 mg/dl.

Chez l'enfant diabétique, la surveillance glycémique doit être renforcée.

• **Troubles de la fonction cardiaque**

Le propranolol, de par son action pharmacologique, peut entraîner au moins certains troubles de la fonction cardiaque, avec en particulier une bradycardie ou des troubles de la pression artérielle. Il est nécessaire d'arrêter le traitement par propranolol si :

- Fréquence cardiaque < 50 bpm
- Tension artérielle < 60/40 mmHg

C'est pourquoi, lors de la première administration du produit, et lors de toute augmentation de posologie, les paramètres cliniques (poids, tension artérielle, fréquence respiratoire, auscultation pulmonaire) ainsi que l'ECG doivent être vérifiés. Ces examens doivent être répétés pendant la surveillance de 4 heures en milieu hospitalier (voir rubrique Indications thérapeutiques).

• **Insuffisance hépatique ou rénale**

Le propranolol est métabolisé au niveau hépatique et éliminé par le rein. Une prudence dans l'initiation de la posologie initiale s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

• **Phéochromocytome** : utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.• **Psoriasis** : chez les patients souffrant de psoriasis, des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.• **Thyrotoxicose** : les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes cardio-vasculaires d'une thyrotoxicose.• **Réaction anaphylactique** : chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la rocuronium (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi) ou au cours de traitements immunisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.• **Anesthésie générale** : les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre le réajustement de la sensibilité aux catécholamines. Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :

- Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.
- En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

- Bronchospasme
- Jeûne
- Vomissement
- Glycémie < 40 mg/dl
- Enfant diabétique
- Bradycardie de 50 à 10 battements
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Phéochromocytome traité
- Psoriasis
- Thyrotoxicose
- Patient susceptible de faire une réaction anaphylactique sévère
- Anesthésie générale
- Cirrhose

- **Hémorragie digestive du cirrhotique** : Il est indispensable de surveiller régulièrement la numération globulaire, l'hématoците et le taux d'hémoglobine afin de détecter d'éventuels saignements occultes.

Les parents de l'enfant (ou le(s) titulaire(s) de l'exercice de l'autorité parentale) doivent être informés du risque de survenue d'effets indésirables et de la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables (voir annexe B / note pour les parents/titulaires de l'exercice de l'autorité parentale).

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

470 novembre de 2018/2019

Les interactions médicamenteuses sont celles connues du propranolol.

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas des anti-arythmiques de la classe Ia, des bêta-bloquants, de certains anti-arythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium et des anticholinestérasiques, de la plicopline.

Associations contre-indiquées

[Voir rubrique Posologie et mode d'administration](#)

+ Fluctaférine

En cas de choc ou d'hypertension dus à la fluctaférine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Bépridil (antagoniste du calcium)

Troubles de l'autonomie (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroits, en début de traitement.

+ Diltiazem et Vérapamil (antagonistes du calcium)

Troubles de l'autonomie (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroits, en début de traitement.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Amiodarone

Troubles de la contractilité, de l'autonomie et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénérique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Antihypertenseurs centraux : dexidine, alphaméthildopa, guanfacine, mokoxidine, riménidine

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

+ Ergotamine

Ergotisme : quelques rares cas de spasmes artériels avec ischémie des extrémités ont été observés (addition des effets vasculaires).

Surveillance clinique renforcée, en particulier pendant les premières semaines de l'association.

+ Flévoxacéme

Augmentation des concentrations plasmatiques de propranolol par inhibition de son métabolisme hépatique, avec majoration de l'activité et des effets indésirables, par exemple : bradycardie importants.

Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du propranolol pendant le traitement par la flévoxacéme et après son arrêt.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémisants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'auto-surveillance glycémique.

+ Lidocaïne IV

Augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).

Surveillance clinique ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride)

• anti-arythmiques de la classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)

• anti-arythmiques de la classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol)

• certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamérazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide)

• autres : cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, méthadone, mizolastine, mouxifloxacin, pentamidine, spiramycine IV, vécamine IV, luméfantrine, véralpride.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Propylène

Trouble de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Nizatriptan

Augmentation des concentrations plasmatiques de nizatriptan par diminution de son métabolisme hépatique par le propranolol.
Diminuer la posologie de nizatriptan de moitié en cas de traitement par le propranolol.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Diminution de l'absorption digestive du bêta-bloquant.
Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance du bêta-bloquant (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ AINS

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Dihydropyridines

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Dipyridamole (voie IV)

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Phénobarbital (par extrapolation primidone), rifampicine (inducteurs enzymatiques)

Diminution des concentrations plasmatiques du propranolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

Effets indésirables

ATC cardiovasculaire de 27/05/2013

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

Affections cardiaques

Fréquent : bradycardie,

Rare : insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, hypotension orthostatique pouvant être associée à une syncope, aggravation d'une claudication intermittente existante.

Affections vasculaires

Fréquent : refroidissement des extrémités, syndrome de Raynaud.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombocytopénie.

Affections du système nerveux

Fréquent : insomnie, cauchemars

- Bloc cardiaque
- Insuffisance cardiaque
- Ralentissement de la conduction auriculoventriculaire
- Intensification d'un bloc auriculoventriculaire
- Hypotension orthostatique
- Syncope
- Aggravation d'une claudication intermittente
- Refroidissement des extrémités
- Syndrome de Raynaud
- Thrombocytopénie
- Insomnie
- Cauchemars
- Sensation vertigineuse
- Impuissance
- Paresthésie
- Myasthénie
- Exacerbation d'une myasthénie
- Hallucinations
- Psychoses
- Modification de l'humeur
- Confusion
- Sécheresse orale
- Perturbation de la vision
- Bronchospasme
- Gastralgie
- Nausée
- Vomissement
- Diarrhée
- Purpura
- Alopecie
- Eruption psoriasiforme
- Exacerbation d'un psoriasis
- Rash cutané
- Hypoglycémie
- Arthralgie
- Apparition d'anticorps antinucléaires
- Syndrome lupique
- Somnolence chez l'enfant.

Rare : sensations vertigineuses, impuissance, paresthésies.

Très rare : des cas isolés de myasthénie ou d'exacerbation.

Affections psychiatriques

Rare : hallucinations, psychoses, modifications de l'humeur, confusion.

Affections oculaires

Rare : sécheresse oculaire, perturbation de la vision.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : bronchospasme pouvant survenir chez les patients présentant un asthme ou des antécédents d'asthme, avec parfois une issue fatale.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : purpura, alopecie, éruptions psoriasisiformes, exacerbation d'un psoriasis, rash cutané.

Affections endocriniennes

Très rare : hypoglycémie chez les sujets à risque.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie.

Investigations

Très rare : apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Dans la population pédiatrique, des cas isolés de somnolence ont également été rapportés.

Annexe 8



FICHE D'INFORMATION

TRAITEMENT D'UN ANGIOME PLAN PAR LASER VASCULAIRE DE TYPE CONTINU OU APPARENTE.

Ces recommandations ont été rédigées par les dermatologues du groupe "Laser", section de la Société Française de Dermatologie

Madame, mademoiselle, monsieur

Le but du traitement laser est de provoquer, par un effet essentiellement thermique (brûlure), la destruction des vaisseaux sanguins « anormaux » en nombre et en taille, qui constituent l'angiome. C'est un traitement long qui nécessite plusieurs séances (passages), avec un intervalle minimal de trois mois entre chaque passage sur la même zone. Il n'est pas possible de prévoir le nombre total de passages nécessaires (pouvant parfois dépasser 10). L'éclaircissement de l'angiome se fait progressivement mais aboutit rarement à une disparition totale, surtout si l'angiome est épais.

La douleur

Les impacts laser de type continu sont douloureux et peuvent nécessiter une anesthésie locale par crème anesthésiante (EMLA ®) appliquée sous pansement occlusif deux heures avant la séance ou par injection d'un anesthésique local donnant une sensation de brûlure durant quelques secondes. Pour le traitement des paupières la pose de coques protectrices au contact de l'œil est indispensable. Elle se fait après anesthésie de la cornée par un collyre anesthésique.

Les suites immédiates

Elles sont marquées, sur la zone traitée, par une coloration blanchâtre discrète associée à une rougeur nette surtout en périphérie. Il s'y associe un gonflement qui peut durer 2 à 3 jours et qui est plus important dans les régions péri-oculaires ou lorsqu'on pratique une anesthésie locale injectable. Après quelques jours, les traces blanchâtres sont remplacées par une peau sèche et des petites croûtes fines qui s'éliminent spontanément en quelques jours et qu'il convient de ne pas arracher. Quelques phlyctènes (cloques ou bulles) passagères peuvent s'observer occasionnellement.

Les soins après la séance :

Des soins locaux par pulvérisation d'eau thermale et crème apaisante seront à faire pendant 4 à 5 jours. Un maquillage-camouflage est autorisé, afin de permettre une vie sociale convenable. Une protection solaire par un écran total est indispensable dans les suites du traitement.

Les risques

A distance, il existe un risque faible de séquelles. Ce risque est accru si de nombreux passages ont eu lieu sur la même zone :

- hypopigmentation, c'est à dire peau un peu plus blanche que la normale. Ces taches blanches s'atténuent spontanément avec le temps.
- hyperpigmentation, c'est à dire taches brunes disparaissant en quelques mois. Cette hyperpigmentation, plus fréquente sur les peaux foncées, est favorisée par les expositions solaires.
- d'autres types de cicatrices ont été décrits (atrophiques, scléreuses, hypertrophiques) mais elles sont devenues exceptionnelles avec les techniques actuelles.

Cotation : la nomenclature de la Sécurité Sociale :

Elle correspond au décret publié au JO du 28.02.1998 et tient compte du type d'appareil et de la surface à traiter.

Le médecin qui vous a remis cette fiche est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.
Fiche mise à jour le 23 Janvier 2003. Cette fiche est disponible sur le site internet de la Société Française de Dermatologie sfdermato.org

Nom - Prénoms : Trochu – Aurélie, Claudine, Aline

Titre de la thèse : Les « Angiomes » et leurs traitements, une solution thérapeutique d'avenir : les bêtabloquants

Résumé de la thèse :

Le terme « angiome » étant impropre, on lui préfère maintenant le terme d'anomalies vasculaires superficielles. La classification différencie deux grands groupes distincts : les tumeurs vasculaires composées essentiellement par les hémangiomes du nourrisson, et les malformations vasculaires cutanées.

Après des rappels sur les généralités de la peau et ses annexes, cette thèse reprend les différentes situations cliniques de chacun des deux groupes d'anomalies. La dernière partie est consacrée à la prise en charge thérapeutique de ces pathologies. Les β -bloquants sont une nouvelle approche thérapeutique, découverte fortuitement en 2008, pour traiter les hémangiomes infantiles graves. Les indications thérapeutiques, les modalités de prescription et d'utilisation y sont décrites.

MOTS CLÉS : ANGIOMES, HEMANGIOMES, MALFORMATIONS VASCULAIRES, BETABLOQUANTS, PROPRANOLOL, TRAITEMENT.
