

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1539

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Charlène DENOS

le 1^{er} juin 2018

Hémangiomes infantiles traités par propranolol systémique à une dose > 3mg/kg/j en raison d'une « résistance » à la dose usuelle de 3mg/kg/j : étude descriptive nationale

Directeur de thèse : Dr Isabelle DREYFUS

JURY

Madame le Professeur MAZEREEUW-HAUTIER

Monsieur le Professeur DECRAMER

Monsieur le Professeur ACAR

Madame le Docteur DREYFUS

Madame le Docteur HONORAT

Présidente

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléante



**UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER**

Université
de Toulouse

FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.	P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe	2ème classe

<p>M. ACAR Philippe Pédiatrie</p> <p>M. ALRIC Laurent Médecine Interne</p> <p>Mme ANDRIEU Sandrine Epidémiologie</p> <p>M. ARNAL Jean-François Physiologie</p> <p>Mme BERRY Isabelle (C.E) Biophysique</p> <p>M. BOUTAULT Franck (C.E) Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie</p> <p>M. BUJAN Louis (C. E) Urologie-Andrologie</p> <p>Mme BURA-RIVIERE Alessandra Médecine Vasculaire</p> <p>M. BUSCAIL Louis (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie</p> <p>M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie</p> <p>M. CARON Philippe (C.E) Endocrinologie</p> <p>M. CHIRON Philippe (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</p> <p>M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie</p> <p>M. COURBON Frédéric Biophysique</p> <p>Mme COURTADE SAIDI Monique Histologie Embryologie</p> <p>M. DAMBRIN Camille Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</p> <p>M. DELABESSE Eric Hématologie</p> <p>Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) Anatomie Pathologie</p> <p>M. DELORD Jean-Pierre Cancérologie</p> <p>M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie</p> <p>Mme DULY-BOUHANICK Béatrice Thérapeutique</p> <p>M. ELBAZ Meyer Cardiologie</p> <p>M. GALINIER Michel Cardiologie</p> <p>M. GALINIER Philippe Chirurgie Infantile</p> <p>M. GLOCK Yves (C.E) Chirurgie Cardio-Vasculaire</p> <p>M. GOURDY Pierre Endocrinologie</p> <p>M. GRAND Alain (C.E) Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention</p> <p>M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis Chirurgie plastique</p> <p>Mme GUIMBAUD Rosine Cancérologie</p> <p>Mme HANAIRE Héléne (C.E) Endocrinologie</p> <p>M. KAMAR Nassim Néphrologie</p> <p>M. LARRUE Vincent Neurologie</p> <p>M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie</p> <p>M. MALECAZE François (C.E) Ophtalmologie</p> <p>M. MARQUE Philippe Médecine Physique et Réadaptation</p> <p>Mme MAZEREUEW Juliette Dermatologie</p> <p>M. MINVILLE Vincent Anesthésiologie Réanimation</p> <p>M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile</p> <p>M. RITZ Patrick Nutrition</p> <p>M. ROCHE Henri (C.E) Cancérologie</p> <p>M. ROLLAND Yves (C.E) Gériatrie</p> <p>M. ROUGE Daniel (C.E) Médecine Légale</p> <p>M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie</p> <p>M. ROUX Franck-Emmanuel Neurochirurgie</p> <p>M. SAILLER Laurent Médecine Interne</p> <p>M. SCHMITT Laurent (C.E) Psychiatrie</p> <p>M. SENARD Jean-Michel (C.E) Pharmacologie</p> <p>M. SERRANO Elie (C.E) Oto-rhino-laryngologie</p> <p>M. SOULAT Jean-Marc Médecine du Travail</p> <p>M. SOULIE Michel (C.E) Urologie</p> <p>M. SUC Bertrand Chirurgie Digestive</p> <p>Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) Pédiatrie</p> <p>Mme URO-COSTE Emmanuelle Anatomie Pathologique</p> <p>M. VAYSSIERE Christophe Gynécologie Obstétrique</p> <p>M. VELLAS Bruno (C.E) Gériatrie</p>	<p>M. ACCADBLE Franck Chirurgie Infantile</p> <p>M. ARBUS Christophe Psychiatrie</p> <p>M. BERRY Antoine Parasitologie</p> <p>M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie</p> <p>M. BOUNES Vincent Médecine d'urgence</p> <p>Mme BOURNET Barbara Gastro-entérologie</p> <p>M. CHAUFOR Xavier Chirurgie Vasculaire</p> <p>M. CHAYNES Patrick Anatomie</p> <p>Mme DALENC Florence Cancérologie</p> <p>M. DECARAMER Stéphane Pédiatrie</p> <p>M. DELOBEL Pierre Maladies Infectieuses</p> <p>M. FRANCHITTO Nicolas Addictologie</p> <p>M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio Chirurgie Plastique</p> <p>Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel Anatomie Pathologique</p> <p>M. HUYGHE Eric Urologie</p> <p>Mme LAPRIE Anne Radiothérapie</p> <p>M. MARCHEIX Bertrand Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</p> <p>M. MAURY Jean-Philippe Cardiologie</p> <p>M. MEYER Nicolas Dermatologie</p> <p>M. MUSCARI Fabrice Chirurgie Digestive</p> <p>M. OTAL Philippe Radiologie</p> <p>M. SOLER Vincent Ophtalmologie</p> <p>Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia Gériatrie et biologie du vieillissement</p> <p>M. TACK Ivan Physiologie</p> <p>M. VERGEZ Sébastien Oto-rhino-laryngologie</p> <p>M. YSEBAERT Loic Hématologie</p> <p>P.U. Médecine générale</p> <p>Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale</p>
--	--

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

Serment d'Hippocrate

Sur ma conscience, en présence de mes maitres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale, de l'honneur et de la probité. Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

Table des matières

Remerciements	7
Liste des abréviations	11
Introduction	12
1. Diagnostic et définition	12
2. Etiologie et facteurs de risque	14
3. Diagnostics différentiels	14
4. Complications	15
5. Traitements	17
5.1. Historique	
5.2. Indications de traitement	
5.3. Résistance au traitement	
Justification du travail	20
Matériel et méthodes	21
Résultats	26
1. Analyse descriptive de la population à <i>baseline</i>	
2. Analyse descriptive des données générales de traitement des hémangiomes infantiles	
3. Analyse de l'évolution clinique de l'HI d'intérêt à $<3\text{mg/kg/j}$ et $> 3\text{mg/kg/j}$ et description des effets secondaires observés à chacun des paliers de dose	
3.1. Pour le palier à $\leq 3\text{mg/kg/j}$	
3.2. Pour le palier $> 3 \text{ mg/kg/j}$	
3.3. Analyse de l'interdépendance entre les réponses de l'HI à $>3\text{mg/kg/j}$ et 3mg/kg/j	
4. Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique	
5. Intérêt de l'augmentation de dose : avis des investigateurs	
Discussion	41
Conclusion et perspectives	48
Bibliographie	49
Annexes	56

Remerciements

Au jury de thèse

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER :

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier- Service de dermatologie, Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau

Présidente du jury

Grace à vous j'ai découvert la dermatologie pédiatrique, vous m'avez guidée dès mes premiers jours en terres inconnues ou presque. D'abord impressionnée puis admirative je me suis laissée guider ... et vous m'avez transmis votre passion pour cette spécialité !

Un grand merci pour votre patience surtout, mais aussi votre écoute, votre calme, votre manière d'enseigner, vous m'avez tant appris (et pas seulement la dermato-pédiatrie : les courriers, les présentations, les articles ...) et m'apprenez encore !

Madame le Docteur Isabelle DREYFUS :

Praticien attaché, Pharmacien- Service de dermatologie, Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau

Directrice de Thèse

Sans toi cette thèse n'existerait pas ... je ne saurais trouver les mots pour te dire à quel point je te suis reconnaissante !

Tu m'as tellement appris toi aussi : d'abord lors de mon passage en dermato-pédiatrie, ton sens clinique est remarquable. Les petits patients et leurs parents t'adorent et je les comprends, tu es attentive et posée, tu sais toujours trouver les mots pour les rassurer et leur apprendre à s'occuper d'eux-mêmes !

Lors de notre travail pour mon mémoire j'ai découvert que les tableaux excel n'avaient aucun secret pour toi alors que moi j'utilise mon ordinateur seulement pour lire mes mails ...

Puis lors de la rédaction de cette thèse : heureusement pour moi que tu étais là ... les statistiques, l'interprétation des données, la rédaction, les tableaux, la mise en page, la remotivation ... tu m'as aidée et soutenue pour tout, merci. J'adore travailler avec toi, on apprend sans s'en rendre compte, on travaille sans s'en rendre compte ... merci pour ta bonne humeur et ton sourire à toute épreuve.

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER :

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier Pédiatrie -Néphrologie - Médecine Interne et Hypertension

Assesseur

Stéphane, je suis ravie que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse,

merci.

Pendant l'internat, la gestion de son emploi temps, des plannings n'est pas toujours évidente (pour moi en tout cas), mais c'est vous en premier qui m'avez donnée envie de découvrir la recherche clinique. Votre passion pour votre travail et vos patients m'a toujours beaucoup impressionnée, vous êtes très pédagogue et quand vous expliquez la néphrologie pédiatrique, tout semble facile ... J'espère que ce travail vous aura intéressé.

Monsieur le Professeur Philippe ACAR :

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier- Cardiologie pédiatrique
Assesseur

Je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec vous pendant mon internat, nous ne nous connaissons donc pas beaucoup mais vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et je vous en remercie.

En espérant que ce travail corresponde à vos attentes, merci pour l'intérêt que vous avez pu y porter.

Madame le Docteur Raphaëlle HONORAT :

Praticien Hospitalier - Pédiatrie- POSU et urgences médico-chirurgicales

Je crois que c'est aux urgences que j'ai appris le plus de pédiatrie ! Parce que j'y ai passé un certain temps ou plutôt un temps certain mais avec une équipe tellement géniale, merci pour tout ce que vous nous apprenez !

Je sais que tu aimes la dermato-pédiatrie alors j'ai tout de suite pensé à toi pour siéger dans le jury et tu as tout de suite accepté, merci. J'aime beaucoup travailler avec toi, tu as toujours de l'énergie à revendre, même à 4 heures du matin, tu restes toujours disponible et bienveillante. Tes connaissances en pédiatrie sont impressionnantes que ce soit en infectiologie, en dermatologie, en neurologie, bref tout... J'espère un jour en savoir autant !

A mes chefs et co-internes

Mes co-internes, source de soutien inépuisable ...

Ariane, Sara et Isabelle en gastro, semestre difficile car début d'internat qui pour moi rimait avec éloignement de ceux que j'aimais ... vous m'avez aidée et réconfortée parfois (souvent) jusque tard dans la soirée, merci. Et merci à Maeva, tu seras toujours ma chef de clinique préférée !

Sophie, Julie, Sara en néphro, que d'heures passées dans ce petit bureau avec cette fenêtre qui ne s'ouvre presque pas, en plein été !! Ça n'a pas toujours été facile, mais quand même on a bien rigolé !

Merci à mes co-internes de dermato qui eux aussi m'ont tant appris, dans la joie et la bonne humeur, je parlais de tellement loin en dermato vous m'avez aidé à rattraper un peu mon retard ... merci à Camille c'était super ces 6 mois avec toi !

Merci à mes co-internes et chef des urgences de Nantes également : Cynthia, Nadège, Adeline, Bénédicte, Hélène et Milena à ce premier 18h minuit mémorable

toutes les 3, Edwige, Clélia, Pauline, Charline, Bruno, Benoit, Morgane ... et tous les autres. C'était très enrichissant de changer de cadre, de découvrir une nouvelle équipe, travailler avec des internes qui ont une spécialité différente ... une bouffée d'air frais dans mon internat !

A notre super équipe de néonate : Rémi, Justine, Marine, Marie et Virginie ... Je ne m'attendais pas à tant rire en néonate avec ces tout petits bouts pas toujours en bonne forme mais grâce à vous ce fut ... joyeux, intense, festif ... travailler dans la joie et la bonne humeur ce n'est pas vraiment travailler non ? Si ? Ah si d'accord mais c'est tellement plus agréable !

A tous les pédiatres de l'Hôpital des Enfants que j'ai pu croiser sur ma route et qui ont contribué à ma formation, merci à l'équipe de gastro, de néphro, des urgences, de néonate, de réa et à tous ceux que j'ai croisé en garde.

Merci aux pédiatres qui m'ont accueillie en libéral : Thierry, Benoît et Michel vous avez confirmé mon amour du libéral et des consultations !! Vous avez chacun votre manière d'exercer et grâce à cela j'ai pu avoir une idée globale et complète je pense de la pédiatrie libérale.

Michel, j'espère un jour être un pédiatre comme toi : calme, organisé, drôle, autoritaire quand il faut, bienveillant, compétent, toujours à jour des nouvelles recommandations ... Grâce à toi, j'ai envie de faire ce métier d'une certaine manière, bien à moi, avec quelques méthodes et techniques à toi quand même ! En te regardant faire puis ensuite en participant sous ton œil attentif tu m'as épargné des années d'expérience à acquérir seule, merci. Si vous avez besoin de pédiatre à St Orens ...

A toute l'équipe de Castres

Merci à l'équipe médicale et paramédicale, vous m'avez fait découvrir une autre facette de l'hôpital, qui contrairement à ce qu'on aurait pu croire si l'on me connaît un peu, m'a beaucoup plu. Travailler au sein d'une équipe voilà ce qui m'a le plus plu, s'asseoir et discuter des patients tous ensemble c'est très instructif et productif !

et à toi, Delphine,

Tu m'as tellement appris et donné envie d'apprendre encore surtout, à ta manière : simple et efficace, j'espère être un jour un aussi bon pédiatre que toi. Tu m'as donné envie de continuer à travailler à l'hôpital, au moins pour un temps !

A mes amis d'enfance et de fac

Marlène : tu le sais, tu es bien plus qu'une amie pour moi, tu as été et est toujours là pour moi dans les bons et les mauvais moments, et malgré la distance tu resteras toujours ma meilleure amie et confidente.

Marine et Fred, Angélique et Bastien, Jérémie, mes années de lycée ont été géniales grâce à vous ! Et je suis fière qu'on soit restés amis malgré le temps et la distance. Même si on ne se voit plus beaucoup, je répondrais toujours à l'appel si vous passez au Mans !

A Aurore et Angéla que j'ai suivies à Toulouse (je crois qu'on peut dire ça, non ?) après ce merveilleux séjour au Vietnam ... Vous êtes d'un soutien inestimable pour moi, toujours disponibles et partantes pour discuter au téléphone, boire un verre (tard en général ...), skier (Aurore tu n'aimes pas trop mais ça viendra, j'y travaille dès l'hiver prochain !), partir en voyage ... J'espère que ça durera encore longtemps comme ça !

A Maelle, Héloïse, Delphine et leurs moitiés respectives, si mes années de fac ont été bien plus supportables qu'on pourrait le croire, c'est clairement grâce à vous !!

Merci Maelle d'avoir relu cette thèse et de toujours répondre présente quand je te le demande, à Toulouse, à Angers ou même à Nantes, tu es une amie formidable !

A Marie, Claire, Estelle, Lucile, mes amies rencontrées pendant l'internat, au début nous étions des co internes puis vous êtes devenues de véritables amies pour moi et d'un réconfort absolu (même si l'intégration n'était pas gagnée puisque vous étiez toutes Toulousaines sauf Estelle et moi !). Merci d'être toujours partantes pour tout. Et merci de m'avoir supportée pendant la rédaction de cette thèse (surtout toi Marie)!

A Mélanie, merci d'avoir relu cette thèse mais surtout merci pour tes innombrables conseils dans tous les domaines de la pédiatrie aux travaux (pour un vélo ou dans un appartement d'ailleurs) en passant par les voyages ou les modalités administratives de la pédiatrie libérale. Toujours disponible et souriante, merci !

Et enfin, un grand merci à ma famille

A mes parents, mes sœurs Gwendoline et Ophélie, et Antoine : quand on a une famille aussi formidable que vous ce n'est pas facile de prendre la décision de partir loin ... Quand j'ai choisi Toulouse pour l'internat, on n'en avait pas trop discuté parce que je ne pensais pas en avoir l'opportunité. Maman, je me souviendrais toujours, on était dans la cuisine, tu m'as regardée et tu m'as dit : "Tu ne vas pas faire ça ?" ... Je l'ai fait et j'adore cette ville et même si mon internat a été difficile et ne m'a pas permis de rentrer souvent vous voir, je ne regrette pas ... Malgré la surprise initiale vous m'avez tous toujours soutenue et encouragée dans mes études, dans mes voyages, dans ma vie ... et c'est grâce à vous que je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui, merci. Même si vous ne le ressentez probablement pas toujours, vous serez toujours la partie la plus importante de ma vie, vous et les (petits) nouveaux membres de la famille qui arriveront ...

Liste des abréviations

HI : Hémangiome Infantile

HC : Hémangiome Congénital

RICH : Rapidly Involuting Congenital Hemangioma

NICH : Non Involuting Congenital Hemangioma

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

IGA (score) : Improvement Global Assessment

PRICH : Hémangiome Infantile Résistant au Propranolol

SA : Semaine d'Aménorrhées

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

HSG : Hémangiome Sous Glottique

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

HTA : Hypertension Artérielle

Ce travail fera l'objet d'une publication, en cours de rédaction.

Introduction

1. Diagnostic et définition :

L'hémangiome infantile (HI) est la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente du nourrisson (4 à 5%) (1) et correspond à une prolifération anormale des cellules endothéliales avec une architecture aberrante des vaisseaux sanguins (2). L'HI se développe par prolifération des cellules endothéliales (expression fortement positive de MIB1, marqueur de prolifération exprimé par les cellules endothéliales et interstitielles) (3) stimulées par les facteurs pro-angiogéniques bFGF et VEGF (ceux-ci sont retrouvés in situ mais également dans le sang et les urines du nourrisson) (4).

L'HI n'est généralement pas présent à la naissance mais apparaît dans les premiers jours ou les toutes premières semaines de vie (5,6). Selon une étude de Grunwaldt *et al.*, parue en 2016, une lésion précurseur peut cependant être présente dans 1/3 des cas à la naissance, lorsque l'HI est de forme superficielle. Cette lésion précurseur prend alors la forme d'une macule érythémateuse, parfois télangiectasique et de limites imprécises ou d'une tâche anémique de vasoconstriction. L'HI se développe ensuite rapidement durant les premiers mois de vie (phase de prolifération précoce et rapide, puis phase de prolifération tardive et ralentie). Chang *et al.* ont ainsi montré, dans une cohorte prospective réunissant 526 HI chez 433 enfants, que 80% de la taille finale est atteinte avant l'âge de 3 mois (5). La phase de prolifération précoce et rapide prend généralement fin vers l'âge de 5 mois, la phase de prolifération tardive et ralentie est presque achevée à 9 mois de vie. Seuls 3% des HI grossissent après l'âge de 9 mois et la croissance de l'HI est généralement terminée à 12 mois (5). Cette phase de croissance peut néanmoins être parfois plus longue, notamment pour les HI présentant une composante sous-cutanée. Dans de rares cas, elle peut ainsi aller jusqu'à 24 mois (7). Suite à la phase de croissance, L'HI va se stabiliser puis rentrer en phase d'involution, lente et spontanée. Cette phase d'involution prend fin vers l'âge moyen de 3,5 ans selon Baselga *et al.* (8).

Le diagnostic de l'HI est clinique, reposant sur l'histoire naturelle de la lésion et son aspect clinique. Quel que soit le type clinique, l'HI a une texture ferme et élastique, non pulsatile et indolore, sauf en cas d'ulcération.

L'HI cutané peut présenter trois aspects cliniques :

- Les HI superficiels (50 à 60%) sont souvent décrits comme un hémangiome « fraise » se présentant sous la forme d'une tumeur rouge vif avec une surface bosselée irrégulière.
- L'HI sous-cutané (environ 15%) correspond à un gonflement saillant, arrondi et chaud, sous la peau normale ou bleutée.
- L'HI mixte (25 à 35%) est une combinaison de la composante superficielle primaire associée à une extension sous-cutanée profonde ultérieure.

L'HI cutané n'a pas de localisation élective ; il existe cependant une prédominance sur la tête (40 %) et le cou (20 %) (9,10). Sa taille est très variable.

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

- Les formes localisées, qui sont les plus nombreuses ;
- Les formes segmentaires (24%).

Les formes segmentaires sont 11 fois plus souvent associées à des complications (7) : ulcération plus fréquente, association avec des anomalies structurales morphologiques. En effet, des anomalies structurales morphologiques extra-cutanées doivent être recherchées devant la présence d'HI cutanés segmentaire de présentation caractéristique.

Deux syndromes sont identifiés :

- Syndrome Phaces regroupant : anomalies de la fosse postérieure, HI facial, étendu et segmentaire, couvrant traditionnellement l'aire fronto-palpébrale supérieure, anomalies artérielles intra- et extra-crâniennes, anomalies cardiaques congénitales et coarctation de l'aorte, atteinte oculaire et éventuellement anomalies sternales (11).
- Syndrome Pelvis regroupant : HI segmentaire de localisation lombosacrée, dysraphie médullaire, anomalies anogénitales externes et vésicorénales.

Dans la grande majorité des cas, il n'y a pas besoin d'examen complémentaires pour confirmer le diagnostic. Pour les formes profondes, un échodoppler réalisé par un opérateur averti peut parfois être nécessaire afin de réaliser un diagnostic différentiel. Un opérateur non entraîné peut confondre les HI avec une malformation artérioveineuse. Dans certains cas également, des examens complémentaires sont nécessaires pour aider au diagnostic (en cas de suspicion d'HI viscéral) ou pour explorer une possible extension (12). De la même manière, la recherche de marqueur GLUT1, positif dans 100 % des HI, permet de confirmer le diagnostic sur une biopsie en cas de doute (13).

2. Etiologie et facteurs de risque :

L'HI est la tumeur vasculaire la plus fréquente, touchant 4 à 5 % des nourrissons (1) et jusqu'à 30 % des prématurés de moins de 1500 g. Plusieurs facteurs prédisposants ont été mis en évidence (2,14–16) :

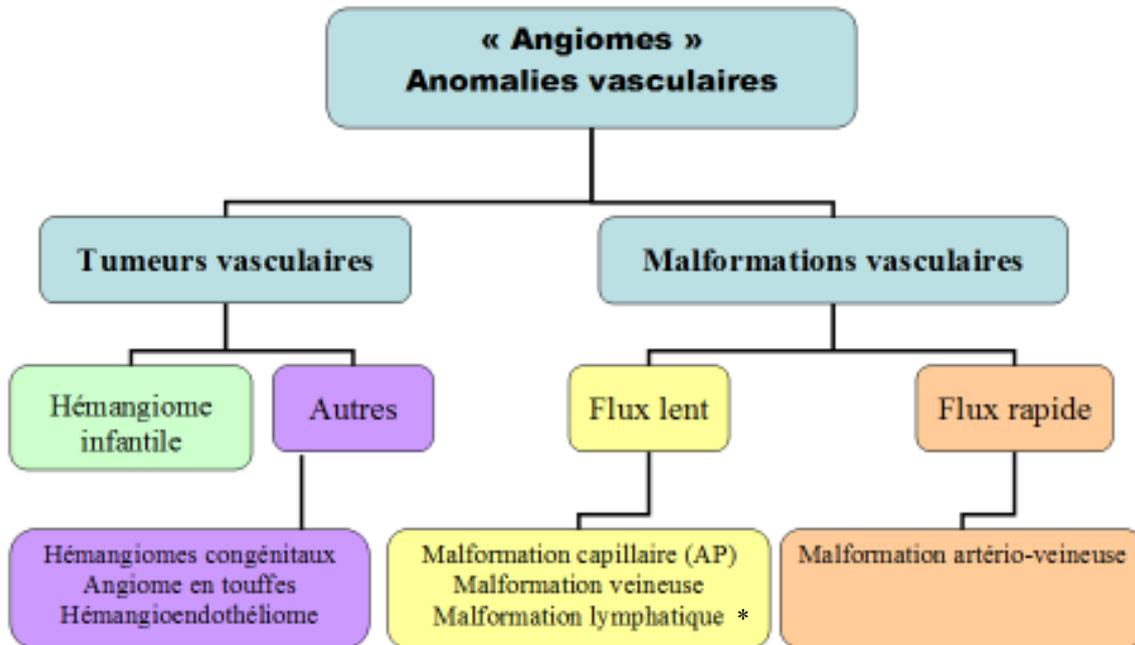
- Sexe féminin (avec un ratio allant de 3:1 à 5:1) ;
- Type caucasien ;
- Nouveau-né de petits poids de naissance inférieur à 1500g ;
- Multiparité ;
- Prématurité ;
- Amniocentèse ;
- Grossesse compliquée d'anomalies placentaires, de pré-éclampsie maternelle (9,17–19).

L'étiologie reste incertaine mais l'hypoxie anténatale ou périnatale reste l'hypothèse principale (2,14,17–19). En effet, comme vu ci-dessus, les HI surviennent plus fréquemment chez les nouveau-nés hypotrophiques ou lors de grossesse à problèmes (pré-éclampsie chez la mère, décollement ou hématome placentaires). Tous ces éléments vont dans le sens d'une souffrance fœtale d'origine hypoxique. De plus, la plupart des HI surviennent sur les proéminences, en particulier dans la région céphalique, qui correspondrait ainsi à des zones d'appui in utero lors de l'accouchement (20). En effet, les HI faciaux de forme localisée (76%) se situent sur les saillies osseuses et 60% d'entre elles sont concentrées dans la région centro-faciale, une région qui ne représente que 20% de la superficie du visage. On peut ainsi plausiblement imaginer que ces zones d'appui, « comprimées », soient en condition d'hypoxie relative. L'hypoxie entraînerait une activation de l'hypoxia-inducible factor (HIF), à l'origine d'une surexpression de VEGF conduisant à une prolifération cellulaire endothéliale.

3. Diagnostics différentiels :

Le diagnostic différentiel principal est l'hémangiome congénital (HC) (21) qui correspond également à une tumeur vasculaire. Dans la classification des anomalies vasculaires, les tumeurs vasculaires se distinguent des malformations vasculaires caractérisées par des anomalies de structure des vaisseaux, des erreurs innées de la morphogenèse vasculaire. Les malformations vasculaires peuvent être veineuses, capillaires, lymphatiques ou combinées (flux lent) ou encore artério veineuses (flux rapide) (22). L'HC est présent dès la naissance, de façon

pleinement constituée, sans phase de croissance rapide post natale. Il existe deux types d'HC : les "*rapidly involuting congenital hemangioma*" (RICH) et les "*non involuting congenital hemangioma*" (NICH). Les premiers régressent rapidement et spontanément lors de la première année de vie, contrairement aux seconds qui grandissent en même temps que l'enfant.



*AP : angiome plan

Fig.1 : Classification de l'ISSVA 1996 (*International Society for the study of Vascular Anomalies*)

4. Complications (23) :

Bien que de nature totalement bénigne, les HI peuvent, de par leur localisation ou leur taille, mettre en jeu les fonctions vitales, entraîner une gêne fonctionnelle ou se compliquer localement d'une ulcération douloureuse. Lorsque l'HI n'entraîne aucune complication de ce type, il peut laisser des cicatrices permanentes ou une déformation des reliefs, à l'origine d'un préjudice esthétique important, de moqueries, particulièrement lorsqu'il est situé sur des zones exposées au regard (24).

- Risque vital

Les hémangiomes infantiles qui impliquent le pronostic vital sont exceptionnels mais généralement précoces. Certains signes cliniques devraient alerter le médecin :

- Une détresse respiratoire qui peut compliquer un HI des voies respiratoires supérieures, surtout l'HI sous-glottique. Un HI des voies aériennes est présent chez 1/3 des nouveau-nés avec un HI de la barbe, mais en pratique ces HI sont

imprévisibles et souvent découverts lors d'une bronchoscopie pour détresse respiratoire (22,25).

- Une insuffisance cardiaque peut compliquer les HI étendus, en particulier en cas d'hémangiomatose hépatique souvent associée à des HI multifocaux. Le clinicien doit être vigilant en présence de plus de cinq HI cutanés et demander une échographie hépatique (21,26).
- Dans de rares cas, des saignements abondants peuvent survenir en cas d'HI digestifs (27).

- Gêne fonctionnelle

Les HI mettant en jeu le pronostic fonctionnel sont principalement représentés par les formes péri-orificielles. Les HI de la paupière peuvent être responsables d'occlusion palpébrale partielle ou complète ou de compression du globe oculaire. La fonction visuelle peut être altérée de façon permanente (strabisme, astigmatisme ou amblyopie) (28). L'amblyopie, qui est la complication la plus sévère, survient dans 43 à 60%. Plus rarement, une atrophie optique peut survenir par compression du nerf optique.

Les HI labiaux peuvent gêner la succion. L'HI nasal peut déformer de façon importante les structures cartilagineuses sous-jacentes et gêner la respiration. Les HI auriculaires peuvent entraîner une fermeture du conduit auditif avec infections récurrentes et une impossibilité d'examiner le tympan. Chez la fille, un HI mammaire peut compromettre le développement des futures glandes mammaires. Les HI situés au niveau des mains et des pieds peuvent être source de gêne fonctionnelle : préhension, marche...

- Ulcération

L'ulcération est la complication la plus fréquente, jusqu'à 16% des patients (9). Elle survient principalement pendant la phase proliférative (âge moyen 4 mois) (29). En principe, l'ulcération ne concerne que les HI superficiels ; les HI profonds ne s'ulcèrent pas. Certaines localisations sont plus à risque : le siège, la lèvre supérieure et le cou. Les premiers signes cliniques comprennent des taches noirâtres à la surface des zones rouges. L'ulcération est très douloureuse, à l'air libre comme au contact (notamment l'eau du bain). Elle nécessite des soins locaux bien conduits (par exemple : pansement hydrocolloïde, pansement hydrocellulaire avec adjonction de corps gras ou de pâte à l'eau pour le rendre non adhérent à la plaie). Ces soins locaux sont similaires aux soins cutanés apportés aux grands brûlés. Souvent pénibles, ils doivent être encadrés par la prescription d'antalgiques adaptés. La cicatrisation est souvent

longue et délicate malgré des soins locaux bien conduits. L'ulcération peut se compliquer d'une infection secondaire et de saignements. Des cicatrices sont fréquentes.

- Cicatrices permanentes et déformation des reliefs

Au terme de son involution, l'HI peut laisser place à des séquelles significatives (54,9% - 65% des cas) de type télangiectasies (84.3%), reliquat fibro-adipeux (47.1%), anétodermie / atrophie cutanée (32.6%) (8). Baselga *et al.* ont ainsi conclu que les HI mixtes étaient les plus à risque de cicatrice, par cumul des cicatrices liés aux parties superficielles et profondes. Des facteurs de risque de séquelles ont également été identifiés (8,23,30) : l'épaisseur de la partie superficielle, la « marche d'escalier » (jonction HI / peau saine), la surface de l'HI (en pavé, mamelonnée vs. lisse) et la taille globale de l'HI (16), les HI ulcérés.

5. Traitements :

5.1 *Historique :*

Compte tenu de l'évolution naturelle des HI avec régression spontanée, la règle générale, retenue il y a encore quelques années, était l'abstention thérapeutique. La mise en place d'un traitement n'était réservée qu'aux HI compliqués (HI mettant en jeu le pronostic vital, entraînant une gêne fonctionnelle, HI ulcérés, HI entraînant un préjudice esthétique majeur). Dans les années 1960, les corticostéroïdes systémiques et/ou intra lésionnels étaient la pierre angulaire du traitement, leur efficacité ayant été découverte de façon fortuite chez des patients traités pour thrombopénie lors d'une complication d'hémangioendothéliome (2,31). Cependant, même si plusieurs études ont montré l'efficacité des corticoïdes, d'autres ont soulevé des préoccupations au sujet de leurs effets indésirables potentiels lors d'une administration prolongée et à forte dose (32).

À la fin des années 1980 et au début des années 1990, l'interféron alpha, cytokine produite par les leucocytes jouant un rôle dans le système immunitaire inné contre les virus, représentait un traitement prometteur des HI résistants aux corticoïdes. Lorsque l'interféron alpha synthétique a été utilisé pour traiter les patients séropositifs pour le VIH, une amélioration de leur sarcome de Kaposi était constatée (31,33). L'interféron induirait des gènes impliqués dans la phase d'involution de l'HI. Des études ont ensuite montré son efficacité dans les lésions vasculaires, y compris les HI réfractaires aux corticostéroïdes. Cependant, il est maintenant clair que l'interféron alpha a une toxicité neurologique non négligeable, rendant son utilisation en première intention impossible (31).

Le laser pouvait être utilisé dans les ulcérations.

En définitive, il existait un besoin médical non satisfait de traitement de première intention des HI, avec une balance bénéfice/risque favorable.

En 2008, Léauté-Labrèze *et al.* rapportaient leur observation fortuite de l'efficacité et de la bonne tolérance du propranolol par voie orale, un beta bloquant non cardio sélectif des récepteurs adrénergiques utilisé en cardiologie pédiatrique, dans la prise en charge d'un enfant présentant un HI facial étendu. Des résultats similaires encourageants étaient ensuite observés chez 11 nourrissons souffrants d'HI sévères et l'efficacité du propranolol avait alors été publiée sous la forme d'une lettre princeps au *New England Journal of Medicine* (34). Un an plus tard, une nouvelle publication portant une plus grande cohorte d'enfants reproduisait les observations de cette publication princeps : 32 nourrissons atteints d'HI graves qui avaient été traités par Propranolol à 2 à 3 mg/kg/j, permettant une involution rapide de ceux-ci avec une bonne tolérance (35).

L'efficacité du propranolol par voie systémique dans le traitement des HI se traduit par un affaissement et un palissement de la lésion. L'efficacité du traitement est quasi constante, rapide (particulièrement lors de la phase proliférative de l'HI) et objective en deux mois (35). Le traitement aboutit à une régression plus ou moins complète de l'HI. Dans les cas les plus favorables (fig.2), il ne persiste à l'arrêt du traitement que quelques télangiectasies résiduelles, aspect que l'on n'obtient habituellement qu'au bout de plusieurs années de régression sans traitement.



Fig.2 : Efficacité du propranolol dans le traitement d'un HI superficiel localisé → Fig.1a : début de traitement / enfant de 3 mois ; Fig.1b : enfant de 5 mois / durée de traitement : 2 mois ; Fig.1c : enfant de 9 mois / durée de traitement 6 mois

Le mode d'action du propranolol dans le traitement de HI n'est pas clairement défini. Les mécanismes proposés comprennent la vasoconstriction, l'inhibition de l'angiogenèse, la

régulation du système rénine-angiotensine (36), sa capacité à stimuler l'apoptose est équivoque. Il a été mis en évidence la présence de récepteurs bêta-2-adrénrgiques sur les cellules endothéliales capillaires lors de la prolifération de l'HI. De plus, les bêtabloquants possèdent des propriétés modulatrices de la sécrétion des facteurs de croissance des cellules endothéliales, bFGF et VEGF (37).

5.2 Indications de traitement

Seuls 10 à 12% des HI nécessitent un traitement (1,38–40). Le traitement par propranolol systémique est donc indiqué dans les formes compliquées, c'est-à-dire lorsque l'HI met en jeu des fonctions vitales, entraîne une gêne fonctionnelle, mais aussi lorsqu'il se complique localement d'une ulcération ou est à risque de cicatrices définitives, entraînant à terme un préjudice esthétique, particulièrement sur les zones exposées au regard (23).

Pour identifier les hémangiomes à risque, un suivi étroit est important dans les premières semaines de vie et la décision de traiter par thérapie systémique nécessite une évaluation individuelle. Les risques thérapeutiques doivent être soigneusement évalués par rapport aux bénéfices potentiels. Sur la base des preuves disponibles, dès que les facteurs de mauvais pronostic sont présents, la décision de traiter doit être facilement indiquée pendant la phase de prolifération de l'HI (23).

Le propranolol oral est devenu le traitement de première intention selon les recommandations européennes de 2015 (38). Il doit être administré le plus tôt possible pour éviter les complications potentielles (entre 5 semaines de vie, âge corrigé en fonction d'une éventuelle prématurité, et 5 mois de vie) et conduit à la dose de 3mg/kg/j selon les recommandations de l'AMM. Un minimum de 6 mois de traitement est recommandé (1).

5.3 Résistance au traitement

Le traitement par propranolol systémique présente une balance bénéfice/risque très intéressante. Néanmoins selon l'expérience des cliniciens experts des HI, il existe quelques rares cas de résistance au traitement, 0,9% des cas selon une étude française (13), lorsque celui-ci est conduit à la dose de 3mg/kg/j (dose AMM). Il peut alors être nécessaire, après discussion entre experts, d'augmenter la dose de traitement à une dose supérieure à 3mg/kg/j.

Justification du travail :

De cette réflexion clinique simple, et devant l'absence de données publiées dans la littérature, nous avons décidé de conduire une étude afin de préciser l'intérêt, en termes d'efficacité et de tolérance, d'une dose supérieure à 3mg/kg/j de propranolol dans le traitement des HI « résistants » à 3 mg/kg/j et de préciser les HI concernés, afin de proposer aux patients en échec thérapeutique la meilleure prise en charge possible.

Matériel et Méthode

Cette étude a été réalisée selon les dispositions réglementaires en vigueur, en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki de 1975, révisée en 1983. Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur encadrant les études rétrospectives sur données médicales (études dites hors loi Jardé), cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) et suit la méthodologie de référence MR-003.

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, nationale, multicentrique. L'ensemble des services hospitaliers français de dermatologie, experts dans la prise en charge des hémangiomes infantiles, avaient été contactés pour participer à cette étude.

- Critères d'inclusion dans l'étude

Les critères d'inclusion ciblaient les enfants présentant un ou plusieurs HI (diagnostic clinique) traités entre janvier 2008 et février 2018, par propranolol systémique à une dose supérieure à 3mg/kg/j, car préalablement résistants à la dose usuelle de 3mg/kg/j, avec un traitement débuté pendant la phase de prolifération de l'HI, qu'elle soit précoce et rapide ou tardive et ralentie. Le critère de résistance à la dose de 3 mg/kg/j était défini par un volume global de l'HI qui continue d'augmenter, reste stable ou diminue de façon médiocre selon l'investigateur, à la dose de 3mg/kg/j, avec un traitement conduit à cette dose pendant au moins 5 semaines.

- Informations recueillies

Les informations d'intérêt étaient recueillies à partir du dossier médical de chaque patient et de photographies et/ ou clichés d'imagerie, à l'aide d'un questionnaire standardisé, envoyé aux centres ayant accepté de participer. Une notice d'information à destination des parents des enfants éligibles pour l'étude était également fournie afin que chaque investigateur puisse informer les familles concernées et que celles-ci puissent s'opposer, si elles le souhaitent, à l'utilisation des données médicales de leur enfant pour les besoins de cette étude.

Les données démographiques et cliniques recueillies dans le dossier médical de chaque enfant concernaient :

* Les caractéristiques démographiques concernant l'enfant :

- Les éventuelles complications durant la grossesse (en ciblant les complications pouvant être à l'origine d'une hypoxie anténatale ou périnatale),

- Le terme de la grossesse,
- Le mode d'accouchement,
- Taille / poids / périmètre crânien à la naissance,
- D'éventuels antécédents de souffrance fœtale à l'accouchement,
- Un éventuel passage en unité de réanimation après la naissance,
- Les antécédents médico-chirurgicaux de l'enfant et les antécédents médicaux familiaux significatifs.

* Les caractéristiques démographiques et cliniques concernant l'HI ainsi que le(s) traitement(s) mis en place :

- Le nombre d'HI traités par an dans chaque centre,
- La localisation précise de l'HI,
 - Pour les HI segmentaires du visage, la localisation était décrite selon la classification de Haggstrom et Frieden (10) : territoires S1 à S4, tels que localisés sur la figure 1.

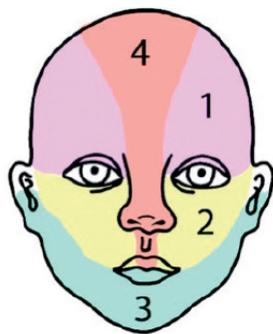


Fig.3 : Répartition des HI segmentaires du visage

- L'aspect clinique (superficiel / mixte / profond),
- Le type morphologique (forme localisée – nodulaire / segmentaire),
- La co-existence d'autres HI,
- La présence d'une ulcération ou d'une croûte,
- Les éventuels traitements antérieurs de l'HI (avant initiation du propranolol systémique),
- Les paliers de dose de propranolol systémique (1mg/kg/j, 2mg/kg/j, 3mg/kg/j, >3mg/kg/j → dose exacte à préciser par l'investigateur) ainsi que les dates d'initiation / titration de dose / décroissance progressive de dose / fin de traitement (ou traitement en cours au moment du remplissage du questionnaire),
- Les éventuels traitements associés pour le traitement de l'HI.

* L'efficacité thérapeutique était objectivée par :

- La cicatrisation de l'HI (si applicable) au décours de chaque palier de dose : cicatrisation complète de l'ulcération – disparition des croûtes / amélioration de l'ulcération (cicatrisation partielle) – croûtes améliorées mais persistantes / Aucune amélioration de l'ulcération ou de l'état croûteux.
- La qualification de la couleur de l'HI en début et fin de chaque palier de dose : pour la composante superficielle de l'HI (rouge vif / rouge terni / rosé / télangiectasies / aucune composante superficielle visible) et pour la composante profonde (halo bleuté soutenu / halo bleuté modéré à faible / aucune composante profonde visible).
- La cinétique de croissance de l'HI sous chaque palier de dose : diminution de volume significative / diminution de volume médiocre / volume stable / augmentation de volume médiocre / augmentation de volume significative.

* La tolérance au traitement était appréhendée par le recueil des effets secondaires observés et possiblement imputables au propranolol systémique.

* Enfin, l'avis global de l'investigateur sur la nécessité d'avoir mis en place une dose > 3mg/kg/j était également recueilli.

- Objectifs de l'étude :

- Objectif principal :

- Estimer le pourcentage d'HI répondeurs à une dose de propranolol >3mg/kg/j, alors qu'ils étaient préalablement « résistants » à la dose usuelle de 3mg/kg/j.

- Objectifs secondaires :

- Estimer la prévalence des HI « résistants » à la dose de propranolol usuelle de 3mg/kg/j ;
 - Décrire les caractéristiques des HI « résistants » à la dose de propranolol usuelle de 3mg/kg/j ;
 - Décrire la tolérance d'une dose de propranolol >3mg/kg/j pour traiter des HI préalablement « résistants » à la dose usuelle de 3mg/kg/j ;
 - Identifier des facteurs prédictifs de réponse favorable dans une population d'HI « résistants » à la dose usuelle de 3mg/kg/j et traités secondairement à une dose >3mg/kg/j.

- Analyse des données :

L'analyse des données comprenait tout d'abord une analyse descriptive :

- De la population à *baseline*,
- Du traitement de l'HI,
- De l'évolution clinique de l'HI d'intérêt à $\leq 3\text{mg/kg/j}$ (AMM) et $>3\text{mg/kg/j}$,
- De la tolérance au traitement.

Les données quantitatives étaient ainsi décrites en termes de moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum et maximum. Les données qualitatives étaient présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

Pour les besoins de l'analyse statistique, l'efficacité thérapeutique décrite par les investigateurs était retranscrite en score IGA (*Improvement Global Assessment*) (41,42) , côté respectivement pour l'ulcération, la couleur et le volume, à la fin des paliers de dose à 3mg/kg/j et à $>3\text{mg/kg/j}$, respectivement *versus baseline*:

- ▲ -1 = Aggravation
- ▲ 0 = Aucune amélioration
- ▲ 1 = Amélioration médiocre
- ▲ 2 = Amélioration significative
- ▲ 3 = Disparition complète

→ Pour satisfaire aux critères d'inclusion de l'étude (HI résistant à la dose de 3mg/kg/j , défini par un volume global de l'HI qui continue d'augmenter, reste stable ou diminue de façon médiocre selon l'investigateur, à la dose de 3mg/kg/j pendant au moins 5 semaines), tous les HI inclus devaient donc présenter obligatoirement un IGA volume côté à -1, 0 ou 1 à la fin du palier de dose 3mg/kg/j .

→ De plus, l'HI était considéré comme « répondeur » au palier de dose $>3\text{mg/kg/j}$ lorsqu'il présentait une diminution importante de volume soit un IGA volume côté à 2.

L'analyse statistique comparait dans un premier temps la dépendance existante entre une réponse favorable de l'HI à une dose $> 3\text{mg/kg/j}$ (IGA volume à 2) et une réponse médiocre (IGA volume à 1) ou non-réponse (IGA volume à 0 ou -1) au palier 3mg/kg/j , par un tableau de contingence et un test exact de Fisher.

Elle recherchait ensuite des facteurs prédictifs d'une réponse favorable de l'HI en fin de

palier > 3mg/kg/j (ou au moment de la dernière évaluation clinique disponible par l'investigateur si le traitement était en cours au moment du remplissage du questionnaire). Pour ce faire, la population était divisée en 2 groupes : HI présentant une amélioration importante (IGA volume côté à 2) en fin de palier >3mg/kg/j *versus* HI présentant une amélioration médiocre (IGA volume côté à 1), ne présentant pas d'amélioration (IGA volume côté à 0) ou s'aggravant (IGA volume côté à -1) en fin de palier >3mg/kg/j. Les paramètres étaient comparés entre les 2 groupes (analyse des déterminants de la réponse thérapeutique) par un test exact de Fisher pour les données qualitatives (*) et par un test de Mann-Whitney pour les données quantitatives (**).

Ces paramètres étaient :

- La présence d'une ulcération à *baseline* *
- Le type morphologique (avec *vs* sans composante profonde c'est-à-dire profond et mixte *vs* superficiel) *
- L'aspect clinique (segmentaire *vs* localisé) *
- L'âge de l'enfant au début du traitement **
- L'âge de l'enfant au début du palier à 3mg/kg/j **
- La durée du palier à 3mg/kg/j **
- L'âge de l'enfant au switch de palier de dose à > 3mg/kg/j **
- La durée du palier à > 3mg/kg/j **
- La durée totale de traitement (à l'arrêt du palier > 3mg/kg/j ou au moment de la dernière évaluation clinique disponible par l'investigateur si le traitement était en cours au moment du remplissage du questionnaire) **
- Le ratio durée du palier à > 3mg/kg/j / durée du palier à 3mg/kg/j **
- L'âge de l'enfant à l'arrêt du palier > 3mg/kg/j ou au moment de la dernière évaluation clinique disponible par l'investigateur si le traitement était en cours au moment du remplissage du questionnaire **

L'analyse des données était réalisée avec le logiciel MedCalc version 18.2.1.

Résultats

Au total, 9 services hospitaliers français de dermatologie, experts dans la prise en charge des hémangiomes infantiles ont accepté de participer et 15 patients ont été inclus, sur cette période de dix ans et 2 mois. Tous les parents des patients inclus ont été tenus informés de l'inclusion de leur enfant. Aucun n'a émis de refus de participation à l'étude.

Le nombre moyen annuel (\pm SD) d'HI traités par propranolol systémique par centre était de 36.2 (\pm 17.6). Durant la période d'étude, le nombre total d'HI traités par tous les centres était donc de 3312 et la prévalence des HI résistants à la dose de 3mg/kg/j était ainsi estimée à 4.53 / 1000 HI traités (soit 0.45%).

Ville	Nombre de patients avec HI résistants à 3mg/kg/j inclus	Nombre de patients avec HI traités par propranolol systémique / an
Paris – Hôpital Necker Enfants Malades	3	60
Nantes	4	35
La Réunion	1	1
Rennes	1	20
Montpellier	1	35
Tours	1	50
Bordeaux	2	50
Toulouse	1	35
Angers	1	40

Table 1 : Présentation du nombre de patients avec HI résistant à \leq 3mg/kg/j inclus par ville et du nombre de patients avec HI traités par propranolol systémique par an et par ville

1. Analyse descriptive de la population à *baseline* :

Les caractéristiques démographiques et cliniques de ces 15 patients - 12 (80%) filles et 3 (20%) garçons - sont présentées Table 2, page 27.

Patient no.	Sex	Term of pregnancy (SA+days)	Birth Weight (g)	Past medical history	Infantile Hemangioma		
					Type	Location *	Size (cm ²)
1	F	37	2600	–	Mx, Seg	Facial - segment S2	–
2	M	NK	NK	–	Deep, Loc	Paranasal	–
3	F	38	NK	–	UIH, Mx, Loc	Cheek	9
4	F	39	3920	–	Sup, Seg	Facial – segment S3 + UAIH	–
5	F	40+2	3620	Neonatal bronchiolitis	Mx, Loc	Nasal	6
6	F	NK	NK	–	UIH, Mx, Seg	Facial – segment S3, S4 + UAIH	232
7	F	40	NK	–	Mx, Loc	Forehead	12
8	M	38+4	3590	Gestational diabetes	Deep, Loc	Paranasal & cheek	20
9	F	NK	NK	–	Mx, Seg	Facial – segment S2, S3	30
10	F	38+3	2700	Intrauterine growth restriction	Mx, Loc	Forearm	25
11	F	39	3850	Decidual hematomas	Mx, Loc	Temple	10
12	F	41	3250	–	Sup, Seg	Facial – segment S1	30
13	M	41	3450	–	UIH, Mx, Seg	Facial – segment S3	94
14	F	NK	NK	–	Sup, Seg	Facial – segment S3	7
15	F	39	NK	–	UIH, Mx, Loc	Abdomen	16

NK: Not Known; UAIH: Upper Airway Infantile Hemangioma; UIH: Ulcerated Infantile Hemangioma; Sup: Superficial; Mx: mixed; Seg: segmental; Loc: localized

* Segmental repartition of facial infantile hemangioma are described according to Haggstrom and Frieden's classification

Table 2: Baseline characteristics of the 15 children with propranolol-resistant infantile hemangiomas

L'âge gestationnel médian [min - max] était de 39,5 SA [37 - 41] (7 données manquantes), le poids de naissance médian [min - max] était de 3450 g [2600 - 3900] (8 données manquantes). Un total de 12 grossesses (80%) étaient d'évolution normale. Les 3 autres grossesses (20%) étaient compliquées d'1 (7 %) retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'1 (7%) diabète gestationnel équilibré et d'1 (7%) pathologie placentaire (hématome décidual marginal). A notre connaissance, il n'y avait aucun contexte d'hypoxie périnatale, ni d'histoire familiale d'HI. L'accouchement était réalisé par voie basse pour 6 patients (40%) et par césarienne pour 1 (7%) patient (8 données manquantes). Aucun patient ne nécessitait un passage en réanimation néonatale, 1 enfant (7%) avait présenté une bronchiolite néonatale.

Parmi les 15 patients inclus, l'HI d'intérêt était localisé sur le visage (13 patients - 86%), sur l'abdomen (1 patient - 7%) et sur l'avant-bras (1 patient - 7%). De plus, 4 patients (27%) avaient un ou plusieurs autres HI cutanés associés.

** Concernant les HI du visage (n=13) :*

- Sept (54%) HI étaient segmentaires et intéressaient les territoires S1 (14%), S2 (29%), S3 (71%) et S4 (14%), selon la classification de Haggstrom et Frieden (10), de façon exclusive (un seul territoire concerné) ou combinée (HI étendu sur 2 territoires : S2 + S3 ou S3 + S4). 2 (29%) HI (territoire S3 et territoire S3+S4) étaient associés à un HI des voies aériennes supérieures (HSG). Aucun enfant n'était atteint de PHACEs syndrome. Parmi ces 7 HI segmentaires, 4 (57%) étaient de forme mixte et 3 (43%) de forme superficielle. Leur taille était variable, allant de 7 à 232 cm² (taille médiane : 30 cm², 2 données manquantes). Deux HI (29%) étaient ulcérés avant l'introduction du traitement (territoire S3), un 3^{ème} (14%) allait s'ulcérer en cours de traitement (territoire S2).
- Six (46%) HI étaient localisés, sur le nez ou aile du nez (50%), la joue (33%), le front (17%) et la tempe (17%). Tous étaient de forme mixte (4 patients – 67%) ou profonde (2 patients – 33%). Leur taille était plus réduite, allant de 6 à 20 cm² (taille médiane : 10cm², 1 donnée manquante). Un HI mixte de la joue (17%) était ulcéré avant l'introduction du traitement.

** Concernant les HI du corps (n=2) :*

- Ils étaient localisés sur l'abdomen et l'avant-bras. Les 2 HI étaient localisés et de forme mixte. Leur taille était modérée, respectivement 16 cm² et 10 cm². Celui de

l'abdomen était ulcéré avant l'introduction du traitement, celui de l'avant-bras allait s'ulcérer en cours de traitement.

Au total, les HI principalement retrouvés dans notre série étaient :

- Des HI segmentaires du visage (47%), intéressant principalement la zone S3 (zone mandibulaire ou dite « de la barbe »), de forme mixte ou superficielle, parfois avec un HSG associé
- Des HI localisés du visage, possédant tous une composante profonde (mixtes ou profonds) (40%)
- Des HI localisés du corps, de forme mixte, ulcérés avant ou sous traitement (13%)

2. Analyse descriptive des données générales de traitement de l'HI :

Aucun patient n'avait reçu d'autre traitement avant l'introduction du propranolol systémique. Le traitement par propranolol systémique était initié à la dose de 1 mg/kg/j pour 12 patients (80%), directement à 2 mg/kg/j pour 2 patients (13%) ou à 3 mg/kg/j pour 1 patient (7%). L'âge médian d'instauration de traitement [min - max] était de 1.8 mois [0.7 – 13.1]. Tous les patients avaient eu des paliers de doses progressivement croissants, conformément aux recommandations de l'AMM du traitement, avec une durée médiane [min - max] de 7 jours [1 - 9] pour le palier à 1 mg/kg/j, de 7 jours [1 - 35] également pour le palier à 2 mg/kg/j, de 3 jours [1 – 15] pour le palier à 3 mg/kg/j. La durée médiane [min - max] de traitement à 3 mg/kg/j était de 3 mois [0.4 – 14.6]. Quatre patients (27%) avaient reçu des traitements concomitants à ce palier : 3 patients par corticostéroïdes à la dose de 2mg/kg/j, 1 patient par collyre beta-bloquant. Le traitement par corticostéroïdes avait été instauré durant quelques jours au début du palier à 3mg/kg/j puis séquentiellement durant ce palier de dose pour le patient n°4 en raison de bronchiolites et de son HSG. Il avait été instauré chez les patients n°1 et n°6 (HSG), en raison du manque de réponse de l'HI au palier de 3mg/kg/j, avant d'augmenter à >3mg/kg/j. Le traitement par beta-bloquant en instillation oculaire était destiné à traiter, en complément du traitement systémique et de façon localisée, l'occlusion palpébrale occasionnée par l'HI segmentaire du territoire S1 du patient n° 12.

L'ensemble des 15 patients avaient été augmentés à une dose de >3mg/kg/j en raison d'une résistance à 3mg/kg/j. 14 (93%) d'entre eux avaient ainsi été traités à 4 mg/kg/j, 1 patient (7%) à 3.5mg/kg/j puis 3.75mg/kg/j (patient n°12). Un patient (patient n°10) n'a été traité à >3mg/kg/j seulement pendant 2 jours en raison de la survenue d'une hypotension artérielle

symptomatique. L'âge médian [min - max] de switch à la dose de > 3mg/kg/j était de 6.8 mois [2.8 – 19.6]. La durée médiane [min - max] de traitement à > 3 mg/kg/j était de 6.9 mois [0.07 – 18.9] (traitement en cours pour 4 patients au temps de l'évaluation). 2 patients (13%) avaient reçu des traitements concomitants à ce palier de dose : Le traitement par corticostéroïde 2 mg/kg/j, administré de façon séquentielle, pour le patient n°4 et le traitement par collyre beta-bloquant du patient n°12, maintenu à l'identique en dose. Le ratio médian [min - max] de durée de traitement à >3mg/kg/j / durée de traitement à 3mg/kg/j était de 1.84 [0 – 4.93], avec 10 (67%) patients traités plus longtemps à >3mg/kg/j qu'à 3mg/kg/j. L'âge médian [min - max] de l'enfant à l'arrêt du palier de traitement > 3mg/kg/j était de 14.8 mois [5.2 – 33.1], pour une durée totale de traitement de 10.9 mois [4.1 – 29.3].

Les données descriptives de traitement par patient sont présentées dans la table 3, page 31. Un descriptif détaillé par patient est présenté en annexe 1, ainsi que les photos des patients n° 12 et 13 présentées à titre d'illustration en annexe 2.

Patient no.	Propranolol ($\leq 3\text{mg.kg}^{-1}$ daily) ; PRIH at 3mg.kg^{-1} daily				Propranolol ($> 3\text{mg.kg}^{-1}$ daily)			Total duration under treatment* (months)	
	Age at onset (months)	Minimum - Maximum dose (mg.kg^{-1} daily)	Duration at maximum dose (months)	Adjuvant therapy	Age at switch (months)	Dose (mg.kg^{-1} daily)	Duration at this increased dose* (months)		Adjuvant therapy
1	0.7	1 – 3	6.1	CTC (during 1 month, while Pr at 3mg.kg^{-1} daily, just before switch at increased dose)	6.8	4	11.2	–	17.3
2	6.5	1 – 3	1.4	–	8.4	4	6.9	–	8.8
3	1.1	1 – 3	7.1	–	8.8	4	6	–	13.6
4	1.2	3	4.5	CTC during the first days at 3mg.kg^{-1} daily (UAIH) + sequentially during Pr (Bronchiolitis)	5.7	4	16	CTC sequentially (UAIH + bronchiolitis)	20.5
5	13.1	1 – 3	2.5	–	16.6	4	7.5	–	10.9
6	1.8	2 – 3	14.6	CTC (during 7 months, while Pr at 3mg.kg^{-1} daily)	19.6	4	13.5	–	29.3
7	1.8	1 – 3	4.1	–	6.6	4	4.4	–	9.2
8	5.8	1 – 3	5.5	–	12.0	4	7.9	–	14.1
9	1.1	1 – 3	5.0	–	7.6	4	18.9	–	24.4
10	4.6	2 – 3	1.0	–	5.9	4	0.07	–	1.2
11	1.1	1 – 3	3.0	–	4.5	4	0.7	–	4.1
12	1.2	1 – 3	1.2	Ocular administration of carteolol (1 drop daily) while Pr at 3mg.kg^{-1} daily	2.8	3.75	3.8	Ocular administration of carteolol (1 drop daily) + 5 days of CTC 70 drops daily (infectious context)	6.2
13	2.4	1 – 3	2.4	–	5.8	4	1.2	–	4.6
14	1.3	1 – 3	2.8	–	4.9	4	8.2	–	11.8
15	6.9	1 – 3	1.1	–	8.5	4	2.8	–	4.4

* at the time of evaluation, CTC: corticoids 2mg.kg^{-1} daily, Pr: Propranolol, UAIH: Upper Airway Infantile Hemangioma, PRIH: Propranolol Resistant Infantile Hemangioma

Table 3: Characteristics of the Propranolol treatment for the 15 included children

3. Analyse de l'évolution clinique de l'HI d'intérêt à 3mg/kg/j et > 3mg/kg/j (score IGA) et description des effets secondaires observés à chacun des paliers de dose :

Patient n°	Evolution à 3 mg/kg/j			Evolution à > 3mg/kg/j		
	IGA Ulcération	IGA Couleur	IGA Volume	IGA Ulcération	IGA Couleur	IGA volume
1	3	1	-1	NA	2	2
2	NA	0	0	NA	0	1
3	3	1	0	NA	1	1
4	NA	1	-1	NA	2	-1
5	NA	0	1	NA	2	1
6	3	1	1	NA	2	2
7	NA	2	1	NA	2	2
8	NA	1	1	NA	2	2
9	NA	1	1	NA	2	2
10	0	0	0			
11	NA	0	-1	NA	0	-1
12	NA	0	-1	NA	1	0
13	3	1	0	NA	1	1
14	NA	1	1	NA	2	2
15	0	0	0	0	0	0

Table 4 : Evolution du score IGA (*Improvement Global Assessment*) concernant l'ulcération, la couleur et le volume de l'HI aux paliers de dose de propranolol systémique 3 mg/kg/j et >3 mg/kg/j. (Le patient n°10, n'ayant été traité que 2 jours à 4 mg/kg/j devant l'apparition d'une hypotension artérielle symptomatique, n'a pas été pris en compte dans l'analyse de l'évolution des scores IGA à > 3mg/kg/j)

3.1. *Pour le palier à $\leq 3\text{mg/kg/j}$*

Parmi les 15 enfants traités à $\leq 3\text{mg/kg/j}$:

* Evolution du volume de l'HI à $< 3\text{mg/kg/j}$ (table 4) : Aucun HI n'était amélioré de façon importante (IGA 2) en fin de palier à 3mg/kg/j → critère d'inclusion respecté (« résistance »), pas de violation du protocole d'étude :

- Six (40%) présentaient une diminution médiocre (IGA 1) du volume : patients n°5, 6, 7, 8, 9 et 14.
- Cinq (33%) ne présentaient aucune diminution de volume (IGA 0) : patients n° 2, 3, 10, 13 et 15.
- Quatre (27%) continuaient de grossir sous traitement (IGA -1) : patients n°1, 4, 11 et 12.

* Evolution de la couleur de l'HI à $\leq 3\text{mg/kg/j}$ (table 4):

- Un (7%) présentait une amélioration importante (IGA 2) : patient n°7.
- Huit (53%) présentaient une amélioration médiocre (IGA 1) : patients n°1, 3, 4, 6, 8, 9, 13 et 14.
- Six (40%) ne présentaient aucun changement (IGA 0) : patient n° 2, 5, 10, 11, 12 et 15.

* Cicatrisation d'une éventuelle ulcération à $\leq 3\text{mg/kg/j}$ (table 4) :

- Parmi les 4 HI ulcérés à *baseline* (patient n° 3, 6, 13 et 15), 3 cicatrisaient (IGA 3) en cours de traitement à $\leq 3\text{mg/kg/j}$ (patient n°3, 6 et 13). Le patient n°15 en revanche ne présentait aucune cicatrisation de son ulcération (IGA 0).
- De plus, 2 HI s'ulcéraient sous traitement à $\leq 3\text{mg/kg/j}$ (patient n° 1 et 10) : 1 (patient n°1) avait cicatrisé en fin de palier à 3mg/kg/j (IGA 3), le 2^{ème} (patient n° 10) ne présentait aucune cicatrisation de son ulcération (IGA 0) en fin de palier à 3mg/kg/j .
Au total, les 2 HI du corps restaient ulcérés à la fin du palier à 3mg/kg/j .

A noter que des problèmes d'observance séquentiels (mais de faible fréquence selon l'investigateur) étaient mentionnés pour le patient n°10 (en raison des effets secondaires que présentait l'enfant.

Concernant les effets secondaires observés et considérés comme imputable au propranolol systémique par l'investigateur :

- La tolérance au traitement était jugée bonne pour 8 patients (53%) : patients n° 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 13 et 15.
(A noter pour le patient n°6 une hypertension artérielle, jugée cortico-induite, lors de l'association propranolol 3mg/kg/j + CTC 2mg/kg/j , et qui a conduit à l'arrêt des CTC et au switch de propranolol à $>3\text{mg/kg/j}$).
- Cinq patients (33%) présentaient des troubles légers du sommeil à type de cauchemars et/ou réveils nocturnes fréquents : patients n° 8, 9, 10, 12 et 14. Le patient n°10 (7%) présentait également un reflux et le patient n° 4 (7%) des bronchiolites fréquentes.

L'évolution clinique de l'HI d'intérêt à $\leq 3\text{mg/kg/j}$ est détaillée pour chaque patient en annexe 1.

3.2. Pour le palier > 3 mg/kg/j

Le patient n°10, n'a été traité que 2 jours à 4 mg/kg/j devant l'apparition d'hypotension artérielle symptomatique, il n'a pas pu être pris en compte dans l'analyse de l'évolution des scores IGA à > 3mg/kg/j.

Parmi les 14 autres patients :

* Evolution du volume de l'HI à > 3mg/kg/j (table 4) :

- Le volume de l'HI diminuait de façon importante (IGA 2) pour 6 (43%) patients (= patients répondeurs alors qu'ils étaient préalablement résistants à 3mg/kg/j) : patients n° 1, 6, 7, 8, 9 et 14. Tous étaient situés sur le visage, 4 (67%) étaient segmentaires, (3 (50%) intéressaient le segment S3) et 4 (67%) étaient de forme mixte.
- Le volume de l'HI diminuait de façon médiocre (IGA 1) pour 4 patients (29%) : patient n° 2, 3, 5 et 13. Tous étaient situés sur le visage, 3 (67%) étaient localisés, 3 (67%) étaient de forme mixte.
- Le volume de l'HI restait stable (IGA 0) pour 2 patients (14%) : patient n° 12 (HI du visage, superficiel, segmentaire, segment S1) et 15 (HI de l'abdomen, mixte, localisé).
- L'HI continuait de grossir (IGA -1) pour 2 autres patients (14%) : patient n° 4, notamment pour sa composante sous-glottique (HI du visage, superficiel, segmentaire, segment S3 + HSG associé) et 11 (HI du visage, mixte, localisé).

* Evolution de la couleur de l'HI à > 3mg/kg/j (table 4) :

- Huit patients (58%) présentaient une amélioration importante (IGA 2) : patients n° 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 14.
- Trois patients (21%) présentait une amélioration médiocre (IGA 1) : patients n° 3, 12 et 13.
- Enfin, 3 patients (21%) ne présentaient aucune amélioration (IGA 0) : patients n° 2, 11 et 15.

* Cicatrisation d'une éventuelle ulcération à > 3mg/kg/j (table 4) :

- Le patient n° 10 ne pouvant être pris en compte dans l'analyse des IGA, seul le patient n° 15 présentait un HI ulcéré au début du palier à > 3mg/kg/j. Aucune cicatrisation de son ulcération (IGA 0) n'était obtenue à ce palier de dose.

Concernant la tolérance, elle était jugée bonne pour 9 (60%) patients. Deux patients (13%) présentaient des troubles du sommeil (patients n° 6 et 9). Le patient n°12 (7%) présentait des vomissements (virose concomitante) et les patients n°4 et 13 (13%) des bronchiolites à répétition. Comme précisé plus haut, le patient n°10 avait présenté une hypotension artérielle symptomatique (7%), lors du switch de dose à >3mg/kg/j.

L'évolution clinique de l'HI d'intérêt à > 3mg/kg/j est détaillée pour chaque patient en annexe 1.

Au total, l'analyse de la réponse thérapeutique des 14 HI d'intérêt à > 3mg/kg/j montrait que 43% des HI résistants à 3mg/kg/j dans notre population devenaient répondeurs à >3mg/kg/j.

IGA volume	% d'HI	
	3mg/kg/j	> 3mg/kg/j
IGA 2	0	43
IGA 1	40	29
IGA 0	33	14
IGA -1	27	14

3.3. Analyse de l'interdépendance entre les réponses de l'HI à >3mg/kg/j et 3mg/kg/j

		> 3mg/kg/j	
		IGA 2	IGA 1 / IGA 0 / IGA -1
3mg/kg/j	IGA 1	5 patients (Patients 6, 7, 8, 9, 14)	1 patient (Patient 5)
	IGA 0 / IGA -1	1 patient (Patient 1)	7 patients (Patients 2, 3, 4, 11, 12, 13, 15)

Tableau de Contingence IGA volume – test exact de Fisher

L'analyse des scores IGA volume au palier > 3 mg/kg/j vs. IGA volume au palier 3mg/kg/j, par le test exact de Fisher (tableau de contingence), permettait de conclure que la réponse favorable de l'HI à > 3mg/kg/j dépendait de sa réponse partielle à 3mg/kg/j (p = 0,026).

En effet, les HI qui présentaient une amélioration importante (IGA 2) à > 3mg/kg/j, présentaient significativement une amélioration médiocre (IGA 1) à 3mg/kg/j. En corollaire, une non-réponse complète (IGA 0 ou IGA -1) au palier de 3mg/kg/j était significativement associée avec un manque de réponse complète ou partielle au palier supérieur (IGA -1, 0 ou 1).

4. Analyse des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique des HI résistants à 3mg/kg/j et traités à >3mg/kg/j

	Patients avec IGA 2 pour le volume à > 3mg/kg/j (n = 6)	Patients avec IGA -1, 0 ou 1 pour le volume à >3mg/kg/j (n = 8)	p-value
Présence d'une ulcération à baseline (%)	17	38	0,585 *
Type morphologique (% HI mixte)	67	63	1 *
Aspect clinique (% HI segmentaire)	67	25	0,277 *
Age au début du traitement par propranolol (mois) Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	1.55 (CI _{95%} [0.78 – 5.02]) [1.1 – 1.8]	1.8 (CI _{95%} [1.10 – 8.07]) [1.15 – 6.7]	0.438 **
Age au début du palier à 3mg/kg/j (mois) Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	2.3 (CI _{95%} [0.87 – 5.8]) [1.6 – 2.9]	2.5 (CI _{95%} [1.44 – 8.65]) [1.55 – 7.2]	0.605 **
Durée à 3mg/kg/j (mois) Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	5.25 (CI _{95%} [3.05 – 12.95]) [4.1 – 6.1]	2.45 (CI _{95%} [1.28 – 4.99]) [1.35 – 3.75]	0.043 **
Age au début du palier à >3mg/kg/j (mois) Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	7.2 (CI _{95%} [5.23 – 18.12]) [6.6 – 12]	7.1 (CI _{95%} [4.18 – 10.28]) [5.1 – 8.65]	0.573 **
Durée à > 3mg/kg/j (mois) Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	9.7 (CI _{95%} [5.08 – 17.85]) [7.9 – 13.5]	7.9 (CI _{95%} [1.11 – 9.11]) [2 – 7.2]	0.043 **
Ratio durée du palier à >3mg/kg/j / durée du palier à 3mg/kg/j Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	1.64 (CI _{95%} [0.95 – 3.62]) [1.07 – 2.93]	2.58 (CI _{95%} [0.45 – 3.82]) [0.68 – 3.37]	0.95 **
Durée totale de traitement (mois) Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	15.7 (CI _{95%} [9.71 – 28.35]) [11.8 – 24.4]	7.1 (CI _{95%} [4.34 – 14.91]) [4.5 – 12.25]	0.029 **
Age à la fin du traitement à >3mg/kg/j (mois) Médiane (CI _{95%} [min - max]) [Intervalle interquartile]	18.95 (CI _{95%} [11.41 – 31.84]) [13.1 – 26.6]	13.05 (CI _{95%} [6.34 – 22.14]) [6.8 – 18.5]	0.181 **

*Fisher's exact test & **Mann Whitney test

Table 5 : Identification de facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique favorable en fin de palier à >3mg/kg/j, pour les HI résistants à 3mg/kg/j et traités à >3mg/kg/j

Les facteurs identifiés comme prédictifs d'une réponse thérapeutique favorable en fin de palier à >3mg/kg/j étaient la durée totale de traitement (p=0.029), la durée du palier à 3mg/kg/j (p=0.043) et la durée du palier >3mg/kg/j (p=0.043). Les HI avec réponse thérapeutique favorable à >3mg/kg/j avaient été traités plus longtemps au total et avaient reçu des paliers de traitement à 3mg/kg/j et à >3mg/kg/j plus longs également.

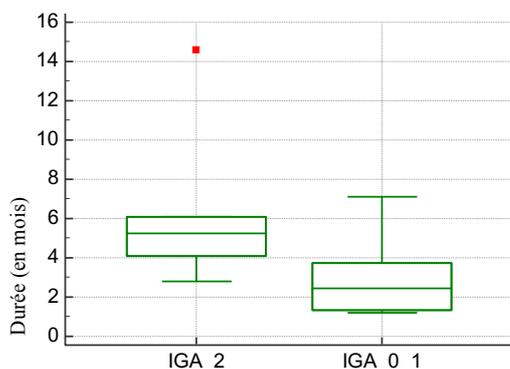
Ce résultat est en accord avec le tableau de contingence, dans lequel les patients n°2, 11, 12, 13 et 15, qui présentaient un IGA -1, 0 ou 1 à >3mg/kg/j et un IGA -1 ou 0 à ≤3mg/kg/j, avaient reçu des durées de traitement à 3mg/kg/j plus courtes que la durée médiane de traitement à 3mg/kg/j de la population totale. En corollaire, les patients n° 6, 7, 8 et 9, qui présentaient un IGA 2 à >3mg/kg/j et un IGA 1 à 3mg/kg/j, avaient reçu des durées de traitement à 3mg/kg/j plus longues que la durée médiane de traitement à 3mg/kg/j de la population totale.

Concernant l'impact de la durée de totale de traitement sur la survenue d'une réponse thérapeutique favorable de l'HI, il est néanmoins à noter le cas discordant du patient 4 qui présentait un score IGA -1 à 3mg/kg/j et IGA -1 à >3mg/kg/j (=HSG qui continue de grossir, avec sténose progressive de la trachée, et un HI cutané restant stable en volume mais significativement amélioré en couleur) malgré une durée totale de traitement importante (20,5 mois). Le patient 11 présentait également un IGA -1 à 3mg/kg/j et un IGA -1 à >3mg/kg/j. Néanmoins, la durée totale de traitement et la durée des paliers 3mg/kg/j et >3mg/kg/j étaient courtes (il s'agit d'ailleurs du patient qui a la plus courte durée totale de traitement et le plus court palier à >3mg/kg/j).

En revanche, le ratio durée du palier >3mg/kg/j / durée du palier à 3mg/kg/j n'avait pas d'impact sur la réponse thérapeutique de l'HI (p=0.95). En d'autres termes, le rapport de durée de traitement par palier n'était pas statistiquement différent entre les HI présentant un IGA 2 et les HI avec IGA -1, 0 ou 1 à >3mg/kg/j.

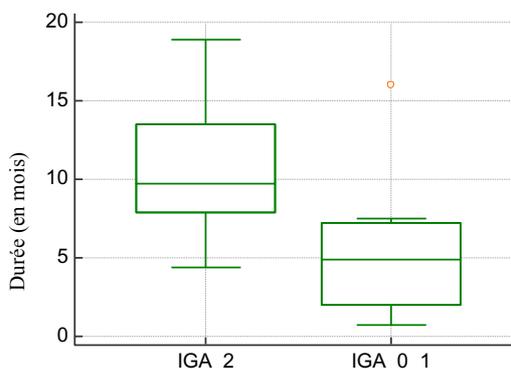
De même, l'âge de l'enfant au début du traitement (p=0.277), l'âge de l'enfant au début du palier 3mg/kg/j (p=0.605), l'âge de l'enfant au début du palier >3mg/kg/j (p= 0.573) et l'âge de l'enfant à la fin du palier >3mg/kg/j (p=0.181) n'étaient pas statistiquement différent entre les HI présentant un IGA 2 et les HI avec IGA -1, 0 ou 1 à >3mg/kg/j.

L'analyse descriptive des données montraient que 67% des HI de type segmentaire présentaient un IGA 2 à >3mg/kg/j. Néanmoins, le type segmentaire (p=0.277) ainsi que l'absence d'ulcération (p=0.585) et la forme mixte (p=1) ne ressortaient pas de l'analyse comme ayant un impact sur une réponse thérapeutique favorable de l'HI.



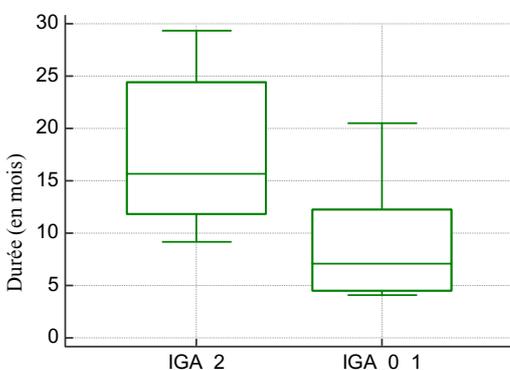
Durée de traitement à 3mg/kg/j :

Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) ont été **traités statistiquement plus longtemps** à 3mg/kg/j que les enfants présentant un HI sans amélioration importante (IGA1 / IGA0 / IGA -1) à >3mg/kg/j) – **p=0.043**



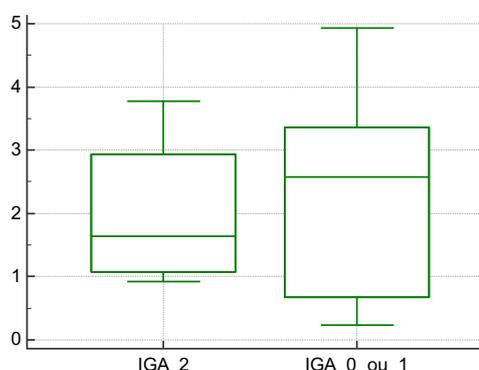
Durée de traitement à >3mg/kg/j :

Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) ont été **traités statistiquement plus longtemps** à >3mg/kg/j que les enfants présentant un HI sans amélioration importante (IGA1 / IGA0 / IGA -1) à >3mg/kg/j) – **p=0.043**



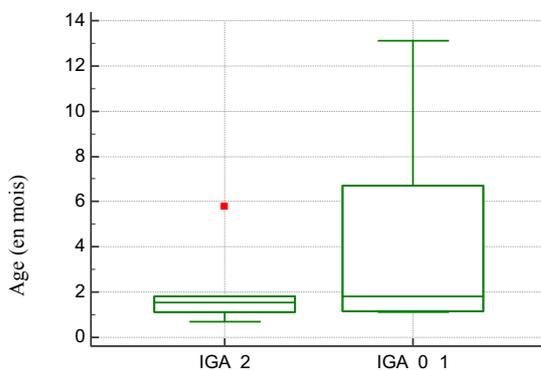
Durée de totale de traitement :

Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) ont été **traités statistiquement plus longtemps** que les enfants présentant un HI sans amélioration importante (IGA1 / IGA0 / IGA -1) à >3mg/kg/j) – **p=0.029**



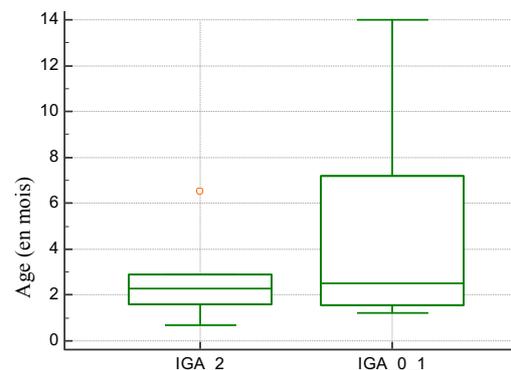
Ratio durées >3mg/kg/j /3mg/kg/j :

Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) n'avait pas un rapport de durée de traitement par palier de dose statistiquement différent des enfants présentant un HI sans amélioration importante (IGA1 / IGA0 / IGA -1) à >3mg/kg/j) – **p=0.95**



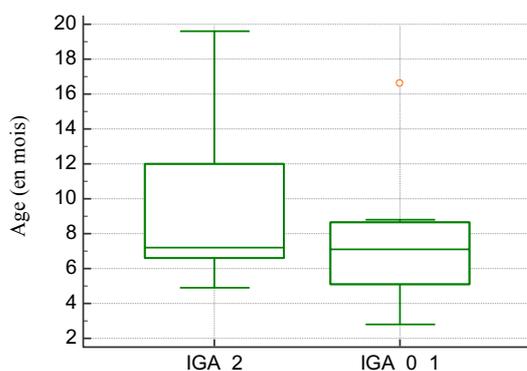
Age de l'enfant à l'introduction du traitement :

Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) n'étaient pas statistiquement plus jeunes lors de l'initiation du traitement (vs. enfants présentant un HI sans amélioration importante (IGA1 / IGA0 / IGA -1) à >3mg/kg/j) – **p=0.438**

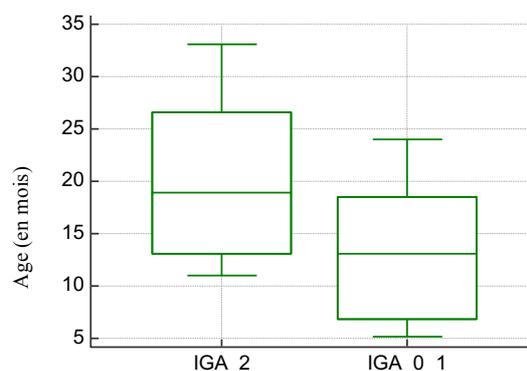


Age de l'enfant au début du palier 3mg/kg/j :

Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) n'étaient pas statistiquement plus jeunes au début du palier 3mg/kg/j (vs. enfants présentant un HI sans amélioration importante (IGA1 / IGA0 / IGA -1) à >3mg/kg/j) – **p=0.65**



Age de l'enfant au début du palier à >3mg/kg/j :
 Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) n'étaient pas statistiquement plus âgés au début du palier > 3mg/kg/j (IGA1 / IGA0 / IGA - 1) à >3mg/kg/j) – p=0.573



Age de l'enfant à la fin du palier à > 3mg/kg/j :
 Les enfants présentant un HI avec amélioration importante à > 3 mg/kg/j (IGA 2) n'étaient pas statistiquement plus âgés à la fin du palier > 3mg/kg/j (vs. enfants présentant un HI sans amélioration importante (IGA1 / IGA0 / IGA - 1) à >3mg/kg/j) – p=0.181

Graphes : Comparaison de proportions au sein de la population IGA 2 vs. IGA1 / IGA0 / IGA -1 pour les différents paramètres testés (test non-paramétrique de Mann-Whitney)

5. Intérêt de l'augmentation de dose : avis investigateurs

Ville	Nombre de patients inclus	Avis
Paris Hôpital Necker Enfants Malades	3	Bénéfices minimes, pas de modification de tolérance
Nantes	4	Généralement meilleure efficacité, parfois moins bien toléré
La Réunion	1	Introduction tardive donc moindre efficacité
Rennes	1	Non connu
Montpellier	1	Régression difficile même à 4mg/kg/j (HI blanchi et souple en début de palier mais efficacité du traitement véritablement obtenue à long terme (prolifération ralentie), Troubles du sommeil
Tours	1	Pas de meilleure efficacité mais problème d'observance, tolérance moins bonne
Bordeaux	2	Trop peu de patients concernés pour juger l'efficacité, bonne tolérance
Toulouse	1	Bénéfices minimes en début de palier de dose à 4mg/kg/j (sur la couleur principalement), efficacité finalement obtenue aux alentours de 26 mois (hypothèse : cinétique précoce explosive insuffisamment contrôlée par le traitement), tolérance identique
Angers	1	Pas d'efficacité quelle que soit la dose, tolérance identique

Table 6 : Avis des investigateurs sur l'intérêt du traitement > 3 mg/kg/j

L'avis des investigateurs concernant l'efficacité du palier de dose $>3\text{mg/kg/j}$ divergeaient selon les centres :

- Un centre (4 patients inclus) reconnaissait un intérêt à l'augmentation de dose de propranolol à plus de 3 mg/kg/j .
- Les bénéfices étaient considérés minimes selon 2 autres centres (4 patients inclus),
- Enfin, il n'existait pas de gain d'efficacité selon 5 centres (6 patients inclus au total).
- 1 centre (1 patient inclu) ne s'était pas prononcé.

Concernant la tolérance du palier de dose $>3\text{mg/kg/j}$, 3 centres (6 patients inclus au total) jugeaient la tolérance moins bonne, les autres centres (7 patients inclus) ne constataient pas de modification de la tolérance. 2 centres (2 patients inclus) ne s'était pas prononcés au sujet de la tolérance.

Discussion

Nous décrivons la première série d'HI présentant une résistance au propranolol systémique à la dose de 3mg/kg/j et traités à une dose > 3mg/kg/j, avec une prévalence estimée à 0.45%. La prévalence retrouvée dans notre étude confirme la rareté des HI résistants à la dose usuelle de l'AMM. En effet, de nombreuses publications (32,34,35,37,43–54) confirment l'intérêt du traitement dans cette indication avec une efficacité rapide, objective en 2 mois, particulièrement lorsque le traitement est instauré lors de la phase de prolifération précoce et rapide (34,35), y compris dans les HSG (43), les HI hépatiques (44), les HI ulcérés (45), mais peu d'échec sont rapportés dans la littérature (13,32,45,54–59). Les cas d'échec sous traitement, total ou partiel, retrouvés dans la littérature concernent principalement des HI traités à 2 mg/kg/j (13,54,55,58,59). Seules trois publications rapportent des échecs sous traitement par propranolol conduit à 3mg/kg/j (13,32,57).

Ainsi, en 2010, Canadas *et al.* rapportaient le cas d'une petite fille de 2 mois, issue d'une grossesse gémellaire née à 35SA, qui posait le problème d'un HSG obstruant 95% de la lumière trachéale (57). Un traitement par corticoïdes avait été mis en place dans un premier temps, sans amélioration de ses symptômes (stridor constant et difficultés à s'alimenter). Un traitement par propranolol à 2mg/kg/j avait alors été mis en place et avait permis une disparition des symptômes respiratoires en 48h. Une endoscopie bronchique réalisée 2 semaines plus tard confirmait une réponse favorable de l'HI au traitement, avec une obstruction trachéale réduite à 50%. A l'âge de 5 mois, et devant la récurrence des symptômes respiratoires, une nouvelle endoscopie bronchique était réalisée et montrait une obstruction trachéale majorée à 80%. Le traitement par propranolol systémique était alors augmenté à 3 mg/kg/j, sans amélioration des symptômes respiratoires. Une résection chirurgicale de l'HSG était alors réalisée une semaine plus tard.

En 2011, Fuchsmann *et al.* rapportaient le cas de 2 enfants avec absence de réponse / réponse très médiocre à un traitement par propranolol systémique conduit à la dose de 3mg/kg/j (32). Le premier enfant posait le problème d'un HSG traité à partir de l'âge de 14 mois par propranolol 3mg/kg/j (traitement préalable par laser et corticoïdes) pendant 2 mois, sans efficacité. Le 2^{ème} présentait un HI de la pointe du nez, traité par propranolol 3mg/kg/j à partir de l'âge de 13 mois, pendant 2 mois, avec une efficacité jugée partielle par les investigateurs.

Enfin, en 2013, une étude française rapportait une cohorte de 10 enfants jugés résistants à un traitement par propranolol mené à 2mg/kg/j pour 6 d'entre eux, et à 3mg/kg/j pour les 4 autres

patients (13). Pour ces 4 patients (3 filles, 1 garçon), l'HI était présent sur le visage. Pour un des patients l'HI était segmentaire, localisé sur le territoire S3, ulcéré, de forme mixte et mesurait 20 cm². Traité à partir de l'âge de 1.3 mois, pendant une durée de 10 mois (co-thérapie par corticoïdes), l'HI continuait de grossir et ne cicatrisait pas sous traitement. Les 3 autres HI étaient de forme localisée : 1 HI était mixte et au niveau du nez (8 cm²). Le traitement par propranolol était instauré tardivement (à l'âge de 22.9 mois), après la période de prolifération de la lésion, pendant une durée de 3 mois, et l'HI restait stable sans de diminution de volume. Les 2 autres HI étaient péri-oculaires et de forme profonde (3 cm² et 7 cm²). Ils avaient été traités précocement, à l'âge de 1.6 mois et 2 mois, pendant une durée respective de 1.5 mois et 0.5 mois (co-thérapie par corticoïdes pour les 2 HI) et continuaient de grossir sous traitement.

Cette étude française concluait à une prévalence des HI résistants au propranolol de l'ordre de 0.9% (10 cas d'HI résistants / 1130 HI traités lors de la période d'évaluation), sans distinction de dose de traitement. Le calcul de la prévalence des HI résistants à la dose de 3mg/kg/j n'est pas réalisable (le nombre d'HI total traités à 3mg/kg/j sur la période d'évaluation n'étant pas connu). Néanmoins, la prévalence estimée à 0.45% dans notre étude semble conforme à celle de Caussé *et al.*

De même, le critère de résistance au traitement choisi dans notre étude, à savoir l'augmentation / la stabilité / la diminution médiocre de volume de l'HI, avec un traitement instauré lors de la phase de prolifération et conduit pendant au moins 5 semaines, était également similaire à celui choisi par Caussé *et al.* En effet, dans leur étude, l'absence de réponse favorable attendue au propranolol était définie par un HI sous traitement, qui continue de grossir durant sa phase de prolifération ou qui ne diminue pas de volume en phase de post-prolifération, et ce après au moins 4 semaines de traitement (13). Pour Canadas *et al.*, le volume de l'HSG (et l'obstruction trachéale qui en découlait) était également et très logiquement le critère décisionnel de non-réponse au traitement (57). Plus généralement, le volume et la cinétique de croissance de la lésion sont des critères décisionnels de la mise en place d'un traitement de l'HI et des éléments d'évaluation de la bonne réponse au traitement lors du suivi clinique d'un enfant présentant un HI traité. En effet, une lésion volumineuse sera plus à même d'engendrer un risque vital ou une gêne fonctionnelle selon sa localisation et sera davantage pourvoyeuse de cicatrices à type de reliquat fibro-adipeux et de déformation des reliefs (8). L'évaluation du volume de la lésion permet donc de viser une bonne réponse au traitement, particulièrement lors de la phase de prolifération de la lésion, période durant laquelle le traitement par propranolol est le plus efficace (35).

Parmi les 7 cas de résistance au traitement par propranolol à 3mg/kg/j recensés par Canadas *et al.*, Fuchsmann *et al.* et Caussé *et al.*, il est à noter que tous les HI étaient localisés sur le visage. On comptabilisait ainsi 2 HI localisés du nez, 2 HI localisés et profonds de la région péri-oculaire, 1 HI mixte, ulcéré et segmentaire intéressant le territoire S3, tel que décrit par Haggstrom et Frieden (10) et 2 HSG. Pour ces 2 derniers, la présence d'un HI cutané associé n'était pas précisée par les auteurs (revues internationales d'otorhinolaryngologie). Néanmoins, il est décrit que plus de 50% des HSG sont associés à la présence d'un HI cutané de distribution particulière (60). Orlow *et al.* (61) ont été les premiers auteurs à décrire le pattern cutané des HI associés à un risque élevé d'HSG : dans une grande étude rétrospective de 529 patients, dont 182 patients avec des HI situés sur la tête et le cou, il a identifié la distribution en barbe comme une zone à haut risque. Une autre étude rétrospective menée par O *et al.* (62) comprenait 1 226 patients, ils utilisaient le terme «zone mandibulaire» (zone pré-auriculaire, menton, lèvre inférieure, partie antérieure du cou) pour décrire cette zone à risque élevé d'association avec un HSG. Enfin, Haggstrom *et al.* (10) dans une étude prospective comprenant 108 enfants avec un HI facial étendu démontraient que les patients présentant une distribution segmentaire du territoire S3, de façon souvent bilatérale, étaient à risque élevé d'HSG associé. Dans une dernière étude française, plus récente, Uthurriague *et al.* (63) retrouvaient cette présentation cutanée typique d'HI segmentaire, étendu, présent au moins sur le territoire S3 (55% des cas) mais également des patterns d'HI cutanés plus atypiques et moins connus des cliniciens, comprenant 11% d'HI segmentaires de petite surface présents sur les territoires S3 ou S1, 16% d'HI du cou ou du corps et 18% d'enfants sans HI cutané associé. Concernant les 2 HSG résistants rapportés dans la littérature par Canadas *et al.* et Fuchsmann *et al.*, la présence d'un HI cutané, possiblement dans une présentation typiquement associée, segmentaire, intéressant *a minima* le territoire S3, n'est donc pas à exclure.

Dans notre étude, 87% des HI résistants au propranolol à 3mg/kg/j étaient localisés au niveau du visage. Ce pourcentage, inférieur à celui calculé avec les 7 cas de résistance décrits dans les 3 publications mentionnées précédemment, restait néanmoins important (14). 3 profils d'HI résistants se dégagent dans notre étude, dont 2 en accord avec les données retrouvées dans la littérature :

- Les HI segmentaires du visage (47%), intéressant principalement la zone S3 (71%), de forme mixte (57%) ou superficielle (43%), pour certains d'entre eux associés à un HSG (29% des cas) ;
- Les HI localisés du visage, possédant tous une composante profonde (40%).

Un 3^{ème} profil d'HI résistant à 3mg/kg/j de propranolol était mis en évidence dans notre étude, à la différence des cas rapportés précédemment : les HI localisés du corps, de forme mixte, ulcérés et dont l'ulcération ne cédait pas sous traitement (13%).

Les 3 profils décrits dans notre étude semblent ainsi correspondre à des HI compliqués, de cinétique d'évolution particulière, avec une activité vasculaire possiblement importante en phase de prolifération. La distribution segmentaire et la présence d'une composante sous-cutanée (HI profonds et HI mixtes) sont toutes deux connues pour leur cinétique de croissance, plus longue, parfois exceptionnellement prolongée (5). L'ulcération d'un HI se produit généralement lors de la phase de prolifération, sa survenue pouvant parfois être considérée comme le témoin d'une prolifération importante de la lésion (29) (en dehors des ulcérations traumatiques et des HI situés au niveau des zones de frottements). Enfin, concernant la distribution des HI segmentaires du haut du corps (visage, cou et haut du torse), certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une anomalie de la vasculogénèse, au stade embryonnaire, plus ou moins étendue, responsable du développement de l'HI sur ces territoires et de la proximité anatomique d'anomalies artérielles malformatives en cas de syndrome Phaces (7,20,64,65).

Outre la description de profils d'HI résistants à un traitement par propranolol conduit à 3mg/kg/j, notre étude est la première à rapporter des données d'efficacité et de tolérance d'une dose de propranolol à >3mg/kg/j. Dans notre série, l'analyse de la réponse thérapeutique des 14 HI d'intérêt en fin de palier à > 3mg/kg/j, par le score IGA côté pour le volume (score validé et utilisé dans de nombreuses publications) montrait que 43% des HI résistants à 3mg/kg/j dans notre population devenaient répondeurs à >3mg/kg/j (1 HI exclu de l'analyse de la réponse thérapeutique en raison d'une période de traitement à >3mg/kg/j trop courte). De plus, il était souligné qu'il existait une interdépendance entre la réponse de l'HI à > 3mg/kg/j et 3mg/kg/j, à savoir que les HI qui présentaient une amélioration importante à > 3mg/kg/j, présentaient significativement une amélioration médiocre à 3mg/kg/j. En corollaire, une non-réponse, totale ou partielle, au palier de 3mg/kg/j était significativement associée avec un manque de réponse au palier supérieur. De plus, la durée totale de traitement, la durée du palier à 3mg/kg/j et la durée du palier à >3mg/kg/j étaient identifiées dans notre série comme des facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique favorable. En effet, les HI, préalablement résistants à 3mg/kg/j et qui répondaient favorablement en fin de palier à >3mg/kg/j, avaient été traités significativement plus longtemps, avec des paliers de traitement à 3mg/kg/j et de >3mg/kg/j également plus longs, par rapport aux HI qui restaient en échec de traitement ou qui ne répondaient que partiellement au traitement (ce qui explique également l'interdépendance de réponse retrouvée entre les 2 paliers de dose).

Selon l'avis de certains investigateurs de cette étude, cet effet de la durée de traitement sur la réponse thérapeutique favorable en fin de palier à $>3\text{mg/kg/j}$ (ainsi que la résistance de l'HI observée à 3mg/kg/j en première partie de traitement) pourrait s'expliquer par une cinétique de prolifération explosive de l'HI, particulièrement lors de la phase de prolifération précoce et rapide, expliquant le manque de réponse de l'HI aux doses usuelles de traitement. Une diminution de volume pouvait alors être obtenue ultérieurement, lorsque l'activité proliférative de l'HI diminuait.

Il est à noter le cas divergent du patient n°4 dans notre étude. Pour ce patient (HI du visage superficiel, segmentaire, intéressant le territoire S3, avec un HSG associé), l'HI cutané restait stable en volume à $>3\text{mg/kg/j}$, mais son HSG continuait de grossir sous cette dose (contrôle endoscopique évaluant au terme du palier à $>3\text{mg/kg/j}$ une obstruction trachéale à 90%), malgré des durées de traitement par palier 3mg/kg/j , $>3\text{mg/kg/j}$ et totale de traitement importantes, respectivement de 4.5, 16 et 20.5 mois, et un traitement ponctuel par corticoïdes oraux. Cette évolution défavorable inhabituelle de l'HSG est retrouvée de façon similaire dans la publication de Canadas *et al.* Différentes hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer cette évolution défavorable inhabituelle :

- Existerait-il des HI totalement résistants au propranolol ?
- Existe-il une perturbation d'une étape de métabolisation du propranolol ou d'une autre étape pharmacocinétique ? Pour rappel, l'absorption du propranolol est rapide et complète, mais le propranolol subit un effet de premier passage hépatique important. La concentration maximale est obtenue en 1 à 2 heures environ après l'administration orale. Concernant la distribution, le propranolol est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques. Le propranolol est métabolisé dans le foie, notamment en 4-hydroxypropranolol, métabolite doté également de propriétés bêtabloquantes. Les métabolites sont éliminés par le rein, sous forme glycuconjuguée, de même qu'une faible fraction de la molécule mère, inchangée (3-4 %) ou glycuconjuguée (15-20 %). La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 heures. L'élimination du propranolol et de ses métabolites est complète en 48 heures.
- S'agit-il d'une particularité anatomique ?
- S'agit-il d'un problème d'observance des parents au traitement ?
- Le diagnostic d'HI est-il erroné ?

Dans notre étude, il n'a pas été possible d'évaluer le degré d'observance des parents au traitement. De même, aucun dosage plasmatique de propranolol n'avait été effectué. Enfin, et bien que la description clinique de la lésion du patient n°4, réalisée par un dermatologue hospitalier

expert, soit fortement évocatrice d'un HI segmentaire, étendu du territoire S3, associé à une localisation sous-glottique, le diagnostic n'avait pas été confirmé par biopsie retrouvant un marquage GLUT1 positif (en revanche, le diagnostic d'HI avait été confirmé chez le patient n°15, par biopsie et marquage GLUT 1 positif, devant la non-cicatrisation de son HI).

Notre étude, de design rétrospectif, présente donc certaines limitations : non recueil de l'observance thérapeutique, manque de schéma thérapeutique uniforme avec des traitements concomitants, données manquantes, petit effectif... qui rendent difficile des analyses statistiques et des conclusions plus poussées. De même, dans notre étude, il n'était pas possible de déterminer une efficacité différentielle entre les paliers de dose de traitement à 3mg/kg/j et >3mg/kg/j. L'étude mondiale pivotale de développement médicamenteux Hémangiol (46), conçue sur un design contrôlé et randomisé, comprenant 4 bras de traitement actif (2 doses : 1mg/kg/j et 3mg/kg/j, 2 durées de traitement : 3 mois et 6 mois) versus un bras placebo, avec un traitement instauré pendant la phase de prolifération précoce et rapide de l'HI (entre 1 mois et 5 mois de vie), avait mis en évidence une supériorité d'efficacité du palier de dose à 3mg/kg/j, à la fois, *versus* placebo et palier de dose à 1mg/kg/j. Il semblerait licite de supposer qu'un traitement à dose augmentée (>3mg/kg/j) puisse présenter une efficacité supérieure à un traitement conduit à 3mg/kg/j. Néanmoins, seul un essai prospectif, contrôlé, randomisé avec 2 bras de traitement (3mg/kg/j et >3mg/kg/j), et une instauration de traitement standardisée sur l'âge, pourrait permettre de répondre.

Enfin, concernant la tolérance du propranolol dans notre étude, celle-ci était bonne pour 53% des patients au palier $\leq 3\text{mg/kg/j}$ et 60% des patients au palier $> 3\text{mg/kg/j}$. Les effets secondaires observés et considérés comme imputables au propranolol étaient des effets secondaires, de faible intensité pour la plupart, et connus du traitement (40,46,47) :

- Troubles du sommeil : 33% pour le palier $\leq 3\text{mg/kg/j}$, 13% pour le palier $> 3\text{mg/kg/j}$; la diminution de fréquence observée étant consécutive pour certains patients à une éducation des parents et une prise du traitement éloignée du coucher (patient n°14), pour d'autres patients (patient n°8 et 12), les troubles du sommeil n'avaient observés qu'en début de traitement puis s'étaient estompés, ce qui est couramment observé lors du suivi clinique des patients, sans réelle explication (anxiété des parents entraînant une sur-déclaration par excès de vigilance ? phénomène d'accoutumance ?)
- RGO / vomissements : 7% pour le palier $\leq 3\text{mg/kg/j}$ et le palier $> 3\text{mg/kg/j}$;
- Bronchiolites / bronchospasmes dans un contexte infectieux à répétition : 7% pour le palier $\leq 3\text{mg/kg/j}$, 13% pour le palier $> 3\text{mg/kg/j}$;

- Une hypotension symptomatique lors du switch à $>3\text{mg/kg/j}$, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

La fréquence de ces effets indésirables dans notre étude était conforme à ce qui est retrouvé dans la littérature : l'étude pivotale Hémangirol (46) retrouvait ainsi 21.4% de troubles du sommeil, 13% de RGO / vomissements, 8% de bronchiolites et 1.5% d'hypotension artérielle parmi les 201 enfants traités à 3mg/kg/j , sans effet de dose-dépendance observé par rapport aux 201 enfants traités à 1mg/kg/j . Une revue systématique des effets indésirables retrouvés dans la littérature, ainsi que déclarés lors de l'étude Hémangirol et de l'ATU française, réunissant ainsi les données de 5862 patients traités (47), concluait à 19.7% de troubles du sommeil, 11.5% de RGO / vomissements, 20% de bronchiolites et 1.4% d'hypotension artérielle, sans effet de dose-dépendance observé.

Conclusion et perspectives

Nous rapportons la première série d'HI résistants à 3mg/kg/j de propranolol systémique (dose recommandée dans l'AMM) et traités à une dose > 3mg/kg/j.

Leur prévalence était faible, estimée à 0.45%. Trois profils d'HI étaient retrouvés dans notre population :

- HI du visage, segmentaires, mixtes ou superficiels,
- HI du visage, localisés, profonds ou mixtes,
- HI du corps, localisés, mixtes et ulcérés.

Un total de 43% des HI résistants devenaient répondeurs à >3mg/kg/j. L'influence de la durée du traitement (durée totale, durée du palier à 3mg/kg/j et durée du palier à >3mg/kg/j) était identifiée comme facteur prédictif de bonne réponse au traitement. Un enfant présentait néanmoins une évolution défavorable et inhabituelle. L'HI résistant concerné était de type segmentaire, localisé au niveau du visage, associé à un HSG qui continuait de grossir malgré une durée de traitement importante (>20mois, dont 16 à >3mg/kg/j).

La tolérance à >3mg/kg/j était bonne pour 60% des enfants.

Les résultats de cette étude sont importants pour le clinicien confronté à un HI résistant, de prise en charge difficile, afin de proposer à son patient en échec thérapeutique la meilleure prise en charge possible.

Il n'était néanmoins pas possible de déterminer une supériorité d'efficacité du palier >3mg/kg/j *versus* 3mg/kg/j dans cette étude de design observationnel et rétrospectif. Des études ultérieures, prospectives, contrôlées et randomisées, comprenant des dosages plasmatiques de propranolol, devront être conduites pour répondre à cette question.

Bibliographie

1. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet Lond Engl.* 01 2017;390(10089):85-94.
2. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Dermatology the SO, Surgery S on O-H and N, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics.* 1 oct 2015;136(4):e1060-104.
3. Mancini AJ, Smoller BR. Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *Am J Dermatopathol.* oct 1996;18(5):505-14.
4. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Mulliken JB, Folkman J, Fidler IJ. Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor, IFN-beta. *Int J Oncol.* mars 1999;14(3):401-8.
5. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics.* août 2008;122(2):360-7.
6. Jacobs AH. STRAWBERRY HEMANGIOMAS—The Natural History of the Untreated Lesion. *Calif Med.* janv 1957;86(1):8-10.
7. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* déc 2002;138(12):1567-76.
8. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol.* 1 nov 2016;152(11):1239-43.
9. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* sept 2006;118(3):882-7.
10. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics.* mars 2006;117(3):698-703.
11. Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, Drolet BA, Siegel DH, Auguste KI, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome.

AJNR Am J Neuroradiol. nov 2010;31(10):1980-6.

12. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1 nov 2011;25(11):1245-53.
13. Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, Puzenat E, Bursztejn A-C, Eschard C, et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*. juill 2013;169(1):125-9.
14. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. nov 2011;25(11):1245-53.
15. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*. nov 2008;153(5):712-715, 715.e1.
16. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol*. oct 2005;22(5):383-406.
17. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, Blechman KM, Chang EI, Ceradini DJ, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. déc 2007;27(12):2664-70.
18. Chang EI, Chang EI, Thangarajah H, Hamou C, Gurtner GC. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma. *Lymphat Res Biol*. 2007;5(4):237-43.
19. López Gutiérrez JC, Avila LF, Sosa G, Patron M. Placental anomalies in children with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. août 2007;24(4):353-5.
20. Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol*. juill 2003;139(7):869-75.
21. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol*. juin 2004;50(6):875-82.
22. Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia J-M, Garabedian E-N, McGill TJ, et al. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *The*

- Laryngoscope. nov 2004;114(11):1880-91.
23. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1 nov 2011;25(11):1254-60.
 24. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. mars 1998;101(3 Pt 1):446-52.
 25. Badi AN, Kerschner JE, North PE, Drolet BA, Messner A, Perkins JA. Histopathologic and immunophenotypic profile of subglottic hemangioma: multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. sept 2009;73(9):1187-91.
 26. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*. janv 2007;42(1):62-67; discussion 67-68.
 27. Levy AD, Abbott RM, Rohrmann CA, Frazier AA, Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging findings with pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol*. nov 2001;177(5):1073-81.
 28. Dubois J, Milot J, Jaeger BI, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol*. oct 2006;55(4):614-9.
 29. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. déc 2007;151(6):684-689, 689.e1.
 30. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. avr 2011;127(4):1643-8.
 31. Katz HP, Askin J. Multiple Hemangiomas With Thrombopenia: An Unusual Case With Comments on Steroid Therapy. *Am J Dis Child*. 1 mars 1968;115(3):351-7.
 32. Fuchsmann C, Quintal M-C, Giguere C, Ayari-Khalfallah S, Guibaud L, Powell J, et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 2011;137(5):471-8.
 33. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, Mitsuyasu RT, Conant MA, Prince H, et al. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. mai 1984;100(5):671-6.

34. Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2649-51.
35. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. sept 2009;124(3):e423-431.
36. Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. juin 2011;64(6):759-65.
37. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. [Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences]. *Ann Dermatol Venereol*. déc 2008;135(12):860-2.
38. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 1 juill 2015;174(7):855-65.
39. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. [Spanish consensus on infantile haemangioma]. *An Pediatr Barc Spain 2003*. nov 2016;85(5):256-65.
40. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. janv 2013;131(1):128-40.
41. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatol Treat*. févr 2015;26(1):23-31.
42. Passeron T, Maza A, Fontas E, Toubel G, Vabres P, Livideanu C, et al. Treatment of port wine stains with pulsed dye laser and topical timolol: a multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. juin 2014;170(6):1350-3.
43. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian E-N. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. août 2009;73(8):1168-72.
44. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr*. août 2010;157(2):340-2.

45. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessagnet I, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. mai 2011;64(5):827-32.
46. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 19 févr 2015;372(8):735-46.
47. Léauté-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. oct 2016;138(4).
48. Holmes WJM, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. avr 2011;64(4):445-51.
49. Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol*. 1 févr 2010;162(2):466-8.
50. Theletsane T, Redfern A, Raynham O, Harris T, Prose NS, Khumalo NP. Life-threatening infantile haemangioma: a dramatic response to propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. déc 2009;23(12):1465-6.
51. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol*. avr 2011;28(2):94-8.
52. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. août 2011;128(2):e259-266.
53. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr*. avr 2011;170(4):493-501.
54. Schupp CJ, Kleber J-B, Günther P, Holland-Cunz S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol*. déc 2011;28(6):640-4.
55. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *The Laryngoscope*. avr 2010;120(4):676-81.
56. Goswamy J, Rothera MP, Bruce IA. Failure of propranolol in the treatment of childhood haemangiomas of the head and neck. *J Laryngol Otol*. nov

2011;125(11):1164-72.

57. Canadas KT, Baum ED, Lee S, Ostrower ST. Case report: Treatment failure using propranolol for treatment of focal subglottic hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* août 2010;74(8):956-8.
58. Sierpina DI, Chaudhary HM, Walner DL, Aljadeff G, Dubrow IW. An infantile bronchial hemangioma unresponsive to propranolol therapy: case report and literature review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* mai 2011;137(5):517-21.
59. Zaher H, Rasheed H, Hegazy RA, Hegazy RA, Abdelhalim DM, Gawdat HI. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol EJD.* août 2011;21(4):558-63.
60. Rutter MJ. Congenital laryngeal anomalies. *Braz J Otorhinolaryngol.* déc 2014;80(6):533-9.
61. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a « beard » distribution. *J Pediatr.* oct 1997;131(4):643-6.
62. O TM, Alexander RE, Lando T, Grant NN, Perkins JA, Blitzer A, et al. Segmental hemangiomas of the upper airway. *The Laryngoscope.* nov 2009;119(11):2242-7.
63. Uthurriague C, Boccara O, Catteau B, Fayoux P, Léauté-Labrèze C, Chiaverini C, et al. Skin Patterns Associated with Upper Airway Infantile Haemangiomas: A Retrospective Multicentre Study. *Acta Derm Venereol.* 2 nov 2016;96(7):963-6.
64. Nabatian AS, Milgraum SS, Hess CP, Mancini AJ, Krol A, Frieden IJ. PHACE without face? Infantile hemangiomas of the upper body region with minimal or absent facial hemangiomas and associated structural malformations. *Pediatr Dermatol.* juin 2011;28(3):235-41.
65. Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, Friedlander SF. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev Mol Med.* 29 nov 2007;9(32):1-19.

Annexes

1. Descriptif détaillé par patient

<p>n°1</p>	<p>Fille née à 37SA, HI visage segmentaire (territoire S2), mixte, non ulcéré à <i>baseline</i>. <u>Traitement débuté à 21 jours de vie (1mg/kg/j)</u>, titration de dose rapide (sur 3 jours) jusqu'à 3 mg/kg/j. <u>Palier à 3 mg/kg/j (début 24 jours, durée : 6.1 mois) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration médiocre de la couleur (composante superficielle), - Augmentation de volume significative, -Ulcération à 1 mois de vie, cicatrisée en 1 mois (soins locaux, antibiothérapie antistaphylococcique). - 1 mois de corticothérapie, juste avant l'augmentation de propranolol à 4 mg/kg/j. <p><u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 6,8 mois, durée : 11.2 mois) :</u> amélioration significative du volume et de la couleur (composantes superficielle et profonde). <u>Durée totale de traitement : 17,3 mois</u> (traitement en cours au moment de l'évaluation) Bonne tolérance. <u>Avis investigateur :</u> augmentation trop tardive car spectaculairement efficace.</p>
<p>n°2</p>	<p>Garçon, HI paranasal, localisé, profond (HI d'intérêt) + HI superficiel localisé du scrotum. <u>Traitement débuté à 6.5 mois de vie (1mg/kg/j)</u>, titration de dose jusqu'à 3 mg/kg/j. <u>Palier à 3 mg/kg/j (début : 7 mois, durée : 1.4 mois) :</u> pas d'amélioration de la couleur, volume stable. Pas d'ulcération. Pas de traitement concomitant. <u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 8,4 mois, durée : 6.9 mois) :</u> diminution médiocre du volume, pas d'amélioration de la couleur. <u>Durée totale de traitement : 8,8 mois</u> (traitement en cours au moment de l'évaluation) Bonne tolérance. <u>Avis investigateur :</u> pas d'efficacité à 3mg/kg/j, efficacité faible à 4mg/kg/j (évolution naturelle de l'HI vu l'âge).</p>
<p>n°3</p>	<p>Fille née à 38 SA, HI de la joue, localisé, mixte, 9cm², ulcéré à <i>baseline</i>. <u>Traitement débuté à 1.1 mois (1mg/kg/j)</u>, titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j. <u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 1.6 mois, durée : 7.1 mois) :</u> amélioration médiocre de la couleur, volume stable, cicatrisation de l'ulcération. <u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 8.8 mois, durée : 6 mois) :</u> diminution médiocre du volume, amélioration médiocre de la couleur. <u>Durée totale de traitement : 13,6 mois.</u> Bonne tolérance. <u>Avis investigateur :</u> peu efficace. <u>Informations complémentaires après l'arrêt du traitement à 4mg/kg/j :</u> récurrence immédiate après l'arrêt du traitement à 4mg/kg/j (âge : 14.8 mois), reprise du traitement à 3mg/kg/j 1 mois après l'arrêt, traitement efficace à long terme, arrêt définitif à l'âge de 2 ans et demi.</p>
<p>n°4</p>	<p>Fille née à 39 SA, HI du visage segmentaire (S3), superficiel + HSG. <u>Traitement débuté à 1.2 mois, directement à 3mg/kg/j</u> en réanimation devant une détresse respiratoire. Fibroscopie retrouvant un HSG. Corticothérapie séquentielle de quelques jours (bronchiolites, dyspnée) pendant toute la durée du traitement. <u>Palier à 3 mg/kg/j (durée : 4.5 mois) :</u> amélioration médiocre de la couleur de l'HI cutané, volume stable de l'HI cutané, augmentation de volume de l'HSG (obstruction lumière trachéale à 60 – 70% en fin de palier à 3mg/kg/j). <u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 5.7 mois, durée 16 mois) :</u> amélioration significative de la couleur de l'HI cutané, volume stable de l'HI cutané, augmentation de volume de l'HSG, aggravation de la</p>

	<p>dyspnée (sténose de trachée / obstruction 90% lumière trachéale), apparition de lésions angiomateuses à la base de la langue. Séance de laser endoscopique. <u>Durée totale de traitement : 20,5 mois.</u> Bronchiolites fréquentes. <u>Avis investigateur</u> : Absence d'efficacité des 2 paliers de dose.</p>
n°5	<p>Fille née 40SA+2jours, HI du nez, localisé, mixte, 6 cm². <u>Traitement débuté à 13.1 mois (1mg/kg/j)</u>, titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j. <u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 14 mois, durée : 2.5 mois)</u> : diminution médiocre du volume, pas d'amélioration de la couleur. <u>Palier à 4mg/kg/j (début à 16.6 mois, durée : 7.5 mois)</u> : diminution médiocre du volume, amélioration significative de la couleur. <u>Durée totale de traitement : 10,9 mois.</u> Bonne tolérance. <u>Avis investigateur</u> : pas d'efficacité à 3mg/kg/j, efficacité très moyenne à 4mg/kg/j.</p>
n°6	<p>Fille, HI du visage segmentaire (S3 bilatéral+ S4), mixte, 232cm², ulcéré à <i>baseline</i> + HSG. <u>Traitement débuté à 1.8 mois (à 2mg/kg/j)</u>, titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j. Cicatrisation à 2 mg/kg/j. <u>Palier à 3mg/kg/j (début à 2.9 mois, durée : 14.6 mois)</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution médiocre de volume, amélioration médiocre de la couleur (évaluation sur 7.6 mois avant instauration corticoïdes) - Traitement concomitant pendant 7 mois (pendant la 2^{ème} moitié du palier de dose à 3mg/kg/j de propranolol) par corticoïdes. Meilleure efficacité sous cette association mais apparition d'une HTA iatrogène (CTC) conduisant à l'arrêt des CTC à l'âge de 15.5 mois ; - Arrêt du propranolol 3mg/kg/j à l'âge de 17.5 mois ; récurrence de la lésion et reprise du traitement à 4 mg/kg/j 2 mois plus tard. <u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 19.6 mois, durée : 13.5mois)</u> : Diminution significative de volume, amélioration significative de la couleur. <u>Durée totale de traitement : 29,3 mois.</u> Bonne tolérance à 3mg/kg/j ; Troubles du sommeil observés à 4mg/kg/j.</p>
n°7	<p>Fille née à 40SA, HI frontal, localisé, mixte, 12 cm² (HI d'intérêt) + HI localisé superficiel fesse droite. <u>Traitement débuté à 1.8 mois (1mg/kg/j)</u>. Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j. <u>Palier à 3mg/kg/j (début à 2.5 mois, durée : 4.1 mois)</u> : Diminution médiocre du volume et amélioration significative de la couleur. <u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 6.6 mois, durée : 4.4 mois)</u> : diminution significative du volume, amélioration significative de la couleur. <u>Durée totale de traitement : 9,2 mois.</u> Bonne tolérance.</p>
n°8	<p>Garçon né à 38 SA+4jours (diabète gestationnel équilibré pendant la grossesse), HI paranasal et joue, localisé, profond, 20cm². <u>Traitement débuté à 5.8 mois (1mg/kg/j)</u>. Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j. <u>Palier à 3mg/kg/j (début à 6.5mois, durée : 5.5 mois)</u> : diminution médiocre du volume, amélioration médiocre de la couleur. <u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 12 mois, durée : 7.9 mois)</u>: diminution significative du volume, amélioration significative et de la couleur. <u>Durée totale de traitement : 14,1 mois.</u> Troubles du sommeil observés au début du palier à 3mg/kg/j ; Bonne tolérance à 4mg/kg/j.</p>

n°9	<p>Fille, HI visage segmentaire (S2 + S3), mixte, 30cm² (HI d'intérêt) + 5 autres HI sur le corps, pas de complications.</p> <p><u>Traitement débuté à 1.1 mois (1mg/kg/j).</u> Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j.</p> <p><u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 1.6 mois, durée : 5 mois) :</u> Diminution médiocre de volume, amélioration médiocre de la couleur. Arrêt de traitement à 3mg/kg/j à 6.6mois. Repris à 4mg/kg/j 1 mois plus tard.</p> <p><u>Palier à 4 mg/kg/j (début à : 7,6 mois, durée : 18.9 mois) :</u> diminution significative de volume, amélioration significative de la couleur.</p> <p><u>Durée totale de traitement : 24,4 mois</u> (traitement en cours au moment de l'évaluation).</p> <p>Troubles du sommeil observés à 3mg/kg/j et à 4mg/kg/j.</p> <p><u>Avis investigateur :</u> Régression difficile même à 4mg/kg/j, HI blanchi et souple en début de palier à 4mg/kg/j, mais efficacité réelle obtenue à long terme en poursuivant le traitement jusqu'à 2ans et demi (prolifération ralentie ?)</p>
n°10	<p>Fille née à 38SA +3jours (RCIU), HI du bras localisé, mixte, 25cm², non ulcéré à <i>baseline</i> (HI d'intérêt) + HI nasale localisé, superficiel.</p> <p><u>Traitement débuté à 4.6 mois (2mg/kg/j).</u> Titration jusqu'à 3mg/kg/j.</p> <p><u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 4.9 mois, durée : 1 mois) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Problèmes d'observance ? - Volume stable, - Pas d'amélioration de la couleur, - Apparition d'une ulcération, ne cicatrisant pas à ce palier. <p><u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 5.9 mois, durée : 2j) :</u> Evaluation de l'efficacité du palier de dose impossible (trop courte durée).</p> <p><u>Durée totale de traitement : 5.9 mois</u></p> <p>Bonne tolérance à 2mg/kg/j, reflux et troubles du sommeil à 3mg/kg/j, hypotension artérielle symptomatique lors du switch à 4mg/kg/j (arrêt du traitement).</p>
n°11	<p>Fille née 39SA (2 hématomes décidaux marginaux en début de grossesse, alitement toute la grossesse), HI temporal, localisé, mixte, 10cm².</p> <p><u>Traitement débuté à 1.1 mois (1mg/kg/j).</u> Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j.</p> <p><u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 1.5 mois, durée : 3 mois) :</u> Augmentation significative de volume, pas d'amélioration de la couleur.</p> <p><u>Palier à 4 mg/kg/j (début 4.5 mois, durée : 0.7 mois) :</u> Augmentation significative de volume, pas d'amélioration de la couleur.</p> <p><u>Durée totale de traitement : 4.1 mois</u></p> <p>Bonne tolérance.</p> <p><u>Informations complémentaires après l'arrêt du traitement à 4mg/kg/j :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} traitement anti-inflammatoire par Advil à 5.4 mois de vie, pour doute sur une éventuelle composante inflammatoire associée → non efficace. - Reprise propranolol 3mg/kg/j + corticoïdes 1mg/kg/j à 6.8 mois de vie (durée : 0.3 mois) → diminution favorable de volume. - Arrêt des corticoïdes à 7.1 mois de vie, propranolol 3mg/kg/j toujours en cours : lésion devient plus dure alors qu'elle s'était ramollie. - 2^{ème} traitement anti-inflammatoire par Nifluril → non efficace, propranolol 3mg/kg/j toujours en cours, lésion stable. - Propranolol stoppé à 15.3 mois : diminution de volume médiocre. - Dernière évaluation disponible à 24.7 mois : HI en régression spontanée lente.
n°12	<p>Fille née 41SA, HI du visage, segmentaire (S1), superficiel, 30cm².</p> <p><u>Traitement débuté à 1.2 mois (1mg/kg/j).</u> Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j</p> <p><u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 1.6 mois, durée : 1.2 mois) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative de volume et pas d'amélioration de la couleur.

	<p>- Occlusion palpébrale : traitement complémentaire localisé par instillation oculaire de Cartéol LP 1 goutte/jour</p> <p><u>Palier à 3,5 mg/kg/j (début à 2.8 mois, durée : 2.9 mois) puis 3,75 mg/kg/j (début : 5.7 mois, durée : 1.6 mois) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume stable, amélioration médiocre de la couleur, - Traitement par cartéol LP 1 goutte/jour maintenu à l'identique, - Traitement par corticoïdes pendant 4 jours (virose). <p><u>Durée totale de traitement : 6,2 mois</u> (traitement en cours au moment de l'évaluation).</p> <p>Troubles du sommeil à 1mg/kg/j, disparaissant par la suite ; bonne tolérance à 3mg/kg/j ; vomissements dans un contexte infectieux (virose) à 3.75mg/kg/.</p> <p>(Photographies en annexe 2)</p>
n°13	<p>Garçon né à 41SA, HI visage segmentaire (S3), mixte, ulcéré à <i>baseline</i>, 94cm².</p> <p>Traitement débuté à 2.4 mois (1mg/kg/j). Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j.</p> <p><u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 3.4 mois, durée : 2.4 mois) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Disparition des croutes - cicatrisation - Volume stable - Amélioration médiocre de la couleur <p><u>Palier à 4 mg/kg/j (début à 5.8 mois, durée : 1.2 mois) :</u> diminution médiocre de volume (moins sous tension) et amélioration médiocre de la couleur.</p> <p><u>Durée totale de traitement : 4.6 mois.</u></p> <p>Bonne tolérance à 3mg/kg/j. Bronchiolites à 4mg/kg/j</p> <p><u>Informations complémentaires après l'arrêt du traitement à 4mg/kg/j :</u> Palier de dose diminué à 3mg/kg/j de l'âge de 7 mois jusqu'à 17.1 mois, puis à 2mg/kg/j (bronchiolites à répétition) jusqu'à 25.7mois et arrêt du traitement. Récidive immédiate. Reprise propranolol 2mg/kg/j jusqu'à 37.4 mois.</p> <p>(Photographies en annexe 2)</p>
n°14	<p>Fille, HI du visage, segmentaire (S3), superficiel, 7cm².</p> <p>Traitement débuté à 1.3mois (1mg/kg/j). Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j.</p> <p><u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 2.1 mois, durée : 2.8 mois) :</u> Diminution médiocre de volume et amélioration médiocre de la couleur.</p> <p><u>Palier à A 4 mg/kg/j (début à 4.9 mois, durée : 8.2 mois) :</u> diminution significative de volume et amélioration significative de la couleur.</p> <p><u>Durée totale de traitement : 11,8 mois.</u></p> <p>Troubles du sommeil à 3mg/kg/j ; bonne tolérance à 4mg/kg/j (traitement donné au gouter).</p>
n°15	<p>Fille née à 39SA, HI de l'abdomen, localisé, mixte, ulcéré à <i>baseline</i>, 16cm².</p> <p>Traitement débuté à 6.9 mois (1mg/kg/j). Titration de dose jusqu'à 3mg/kg/j.</p> <p><u>Palier à 3 mg/kg/j (début à 7.4 mois, durée : 1.1 mois) :</u> Volume stable, pas d'amélioration de la couleur, pas de cicatrisation de l'ulcération.</p> <p><u>Palier à 4 mg/kg (début à 8.5 mois, durée : 2.8 mois) :</u> Volume stable, pas d'amélioration de la couleur, pas de cicatrisation de l'ulcération → relais par timolol 0.5% 2gouttes/j sous pansement gras.</p> <p><u>Durée totale de traitement : 4.4 mois</u></p> <p>Bonne tolérance.</p> <p><u>Informations complémentaires après l'arrêt du traitement à 4mg/kg/j :</u> Devant l'absence de réponse favorable et de cicatrisation, Biopsie cutanée (à 19.8 mois de vie): GLUT 1 +. Traitement chirurgical + nitrate d'argent: cicatrisation en cours à 22.6 mois de vie.</p>

2. Photographies

Patient n° 12 :

- Traitement à 3mg/kg/j (durée : 2.9 mois) : augmentation de volume (IGA -1), pas d'amélioration de la couleur (IGA 0).
- Traitement à 3.5 puis 3.75mg/kg/j (durée : 4.5 mois) : Stabilité du volume (IGA 0) et amélioration médiocre de la couleur (IGA 1).

- Photographies A : Début de traitement, enfant de 1.2 mois.
- Photographie B : Après 1.6 mois de propranolol à $\leq 3\text{mg/kg/j}$ + 0.4 mois de propranolol 3mg/kg/j, enfant de 2 mois.
- Photographie C : Après 2.9 mois de propranolol 3.5mg/kg/j*, enfant de 5.7 mois.
- Photographie D : Après 0.9 mois de propranolol 3.75mg/kg/j*, enfant de 6.6 mois
* + Cartéol LP 1goutte /j



Patient n° 13 :

- Traitement à 3mg/kg/j (durée : 2.4 mois): Disparition des croûtes (IGA 3), volume stable (IGA 0) et amélioration médiocre de la couleur (IGA 1).
- Traitement à 4mg/kg/j (durée : 1.2 mois) : Diminution médiocre de volume (IGA 1) et amélioration médiocre de la couleur (IGA 1).

- Photographies A & B : Début de traitement, enfant de 2.4 mois.
- Photographie C : Après 1 mois de propranolol à ≤ 3 mg/kg/j + 2.4 mois de propranolol 3mg/kg/j, enfant de 5.8 mois.
- Photographie D : Après 1.2 mois de propranolol 4mg/kg/j, enfant de 7 mois.



Hémangiomes infantiles traités par propranolol systémique à une dose > 3mg/kg/j en raison d'une « résistance » à la dose usuelle de 3mg/kg/j : étude descriptive nationale

Introduction: Le propranolol est maintenant largement utilisé à 3mg/kg/j pour traiter les hémangiomes infantiles (HI) compliqués. Très peu de cas d'HI résistants au propranolol (PRIH) sont mentionnés dans la littérature.

Objectifs: Décrire les caractéristiques clinico-démographiques des PRIH et préciser l'efficacité et la tolérance d'un traitement par propranolol à >3mg/kg/j.

Méthodes: Etude nationale, multicentrique, rétrospective et observationnelle. Tous les patients atteints de PRIH, traités à une dose >3 mg/kg/j, de janvier 2008 à février 2018 étaient éligibles.

Résultats: La prévalence des PRIH était de 0,45%. 3 profils d'HI résistants étaient mis en évidence : les HI segmentaires du visage (47%), les HI localisés du visage avec une composante profonde (40%), les HI localisés du corps, de forme mixte, présentant une ulcération ne cédant pas sous traitement (13%). 43% des HI résistants à 3mg/kg/j devenaient répondeurs à >3mg/kg/j. Pour ces HI répondeurs à >3mg/kg/j, la durée totale de traitement (p=0.029), la durée du palier à 3mg/kg/j (p=0.043) et la durée du palier >3mg/kg/j (p=0.043) étaient plus longues que celles des HI ne présentant qu'une réponse partielle ou une absence de réponse à >3mg/kg/j.

Conclusion: 1ère série d'HI présentant une résistance au propranolol systémique à 3mg/kg/j et traités à > 3mg/kg/j. Les résultats de cette étude sont importants pour le clinicien afin qu'il puisse proposer à ces patients en échec thérapeutique la meilleure prise en charge possible.

High-dose propranolol for the treatment of resistant infantile hemangioma: a French retrospective national study

Background : Propranolol is now widely used to treat severe infantile hemangiomas (IH) at 3mg/kg/day. Very few cases of propranolol-resistant IH (PRIH) are mentioned in the literature.

Objectives: To describe the prevalence and the characteristics of PRIHs and to precise the efficacy and tolerance of a high-dose propranolol therapy (>3mg/kg/day).

Methods: A national, multicenter, retrospective, observational study was conducted. All patients with PRIH, treated at >3mg/kg/day, from January 2008 to February 2018 were included.

Results: PRIH's prevalence was estimated at 0,45%. These PRIH were: facial and segmental IH (47%), facial and localized IH with a deep component (40%) and localized, mixed and ulcerated IH of the body (13%). 43% of PRIH at 3mg/kg/day became responders at >3mg/kg/day. They were characterized by a total duration of treatment (p=0.029), a duration at 3 mg/kg/day (p=0.043) and a duration at >3 mg/kg daily (p=0.043) longer than IH with no-response or partial response à >3mg/kg/day..

Conclusion : This is the first cohort of PRIH at 3mg/kg/day, treated with an increased dosage (>3mg/kg/j). The results of this study are important for the clinicians, to permit them to propose the best therapeutic care for their PRIH patients.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : hémangiomes infantiles, propranolol, résistance

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Isabelle DREYFUS