

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1639

**THÈSE**

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Clothilde BÖRJESSON

le 18 Octobre 2018

**APPORT DE L'ECHOGRAPHIE-DOPPLER DANS LA PERIODE**  
**D'ARRET DU TRAITEMENT PAR PROPRANOLOL ORAL DES HEMANGIOMES**  
**INFANTILES**

Directeur de thèse : Dr Isabelle DREYFUS

**JURY**

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER

Président

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Assesseur

Madame le Professeur Alessandra BURA RIVIERE

Assesseur

Madame le Docteur Isabelle DREYFUS

Assesseur

Madame le Docteur Julie MALLOIZEL-DELAUNAY

Suppléant

Madame le Docteur Raphaëlle HONORAT

Membre invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
Professeur CONTÉ Jean

Professeur MAZIERES Bernard  
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHEs Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHEs Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHEs Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDAUD 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)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. Médecine général**

M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
---------------------	-------------------

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

**P.U. Médecine général**

M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHA S Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine général**

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

**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. CAVAIGNAC 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 général**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

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. DEDOIT 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 général**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale  
Médecine Générale

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

*A mon président de jury,*

**Le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Service de Dermatologie, Centre de référence des maladies rares de la peau

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. J'ai découvert et beaucoup appris durant mon stage dans votre service. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre investissement dans notre formation. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

*A ma directrice de thèse,*

**Le Docteur Isabelle DREYFUS**

Praticien Attaché

Service de Dermatologie, Centre de référence des maladies rares de la peau

Merci pour ta disponibilité, ta rigueur, ta gentillesse et ton énergie constante pour l'élaboration de ce travail (de l'idée à la conception) ! Travailler avec toi a été un réel plaisir, tu m'as énormément aidée et j'ai beaucoup appris. Merci également pour ton aide et ta disponibilité durant le stage de Dermatologie pédiatrique.

Trouve ici un profond respect et ma gratitude.

*Aux membres du jury,*

**Le Professeur Carle PAUL**

Chef de Service  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Service de Dermatologie

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie pour ces 4 années d'Internat au sein de votre service d'excellence. Grâce à vous, j'ai appris la rigueur et l'importance du travail d'équipe.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

**Le Professeur Alessandra BURA RIVIERE**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Service de Médecine Vasculaire

Je vous remercie d'avoir acceptée de juger ma thèse. Nos spécialités, bien que différentes, sont complémentaires, j'espère que cette collaboration entre Dermatologues et Médecins vasculaires perdurera tant elle est enrichissante et bénéfique pour les patients.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

**Le Docteur Julie MALLOIZEL – DELAUNAY**

Praticien Hospitalier  
Service de Médecine vasculaire

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je te remercie également pour ta disponibilité et tes conseils dans l'élaboration de ce travail.

Trouve ici un profond respect et ma gratitude.

**Le Docteur Raphaele HONORAT**

Praticien hospitalier  
Service de Pédiatrie

Je vous remercie d'avoir acceptée de juger ma thèse. Merci d'apporter votre regard « pédiatrique » sur mon travail.

Trouvez ici l'expression de ma gratitude.

*A mes chefs, selon leur ordre d'apparition !*

Au **Pr Nicolas Meyer**, je te remercie pour ton accueil à l'Oncopole alors que je n'étais qu'une toute petite interne complètement désemparée. Merci pour tes conseils méthodologiques et ton investissement auprès de notre formation durant ces 4 années. Je crois bien que tu m'as appris à faire un PowerPoint (de qualité) ! Trouve ici un profond respect.

Au **Dr Serge Boulinguez**, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Je suis ravie de continuer à travailler avec toi à Cahors !

Aux **Dr Françoise Giordano-Labadie et Claire Mailhol** merci pour votre enseignement en Allergologie. J'ai beaucoup appris.

Au **Dr Cristina Livideanu**, merci pour ton enseignement en dermatologie inflammatoire et en chirurgie.

Au **Dr Aude Maza**, récemment partie vers d'autres horizons ! Merci pour ta gentillesse. C'était un plaisir de travailler avec toi !

A **Marilina**, indétrônable chef d'Or d'HDJ ! J'ai hâte que tu rentres de Grèce avec ta belle famille ! Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Marinos a de la chance d'avoir une maman aussi chouette que toi !

Aux **Dr Madaule, Dr Nicol, Dr Laffont** et toute la team de Médecine Interne d'Albi, vous avez su me donner confiance lors de mes premiers pas d'interne et je vous en remercie. Travailler avec vous à Albi pendant 6 mois a été un plaisir.

A **l'équipe de l'hôpital Joseph Ducuing** : Sophie, Martin, Florian, Corinne, Marie-Jo, Sébastien, Stéphanie, merci à tous. Quel stage ! J'ai adoré travailler à vos côtés, et dans des domaines parfois assez éloignés du mien (cf les patients de Marie-Jo !). Le calendrier des gâteaux pour le café-gâteau matinal a été une belle réussite et c'est grâce à vous tous ! Je garde un super souvenir de ces 6 mois. J'ai presque envie d'être malade pour vous revoir !

*Aux co-internes devenues chefs :*

**Juliette** : notre influenceuse Insta certifiée qui aura probablement le bébé le plus fashion de la blogosphère !

**Maella** : pour sa bienveillance et son efficacité. Trop contente d'avoir été ton interne sur cette toute fin d'Internat !

**Elisabeth** : pour tes chorés de dingue et ta passion pour les tropiques ! J'espère être digne de ta succession cadurcienne !

**Marie** : pour ta douceur et ta disponibilité, merci d'être comme tu es !

*A mes co-internes,*

L'internat c'est long et avec vous c'est mieux ! Plus que des collègues, vous êtes devenus mes amis. Un bonheur de travailler avec chacun d'entre vous. Merci à tous !

**Eline**, première rencontre toulousaine qui a maintenant de multiples casquettes, ancienne coloc, co-interne, bientôt co-chef. Toujours gentille, serviable et souriante. Tu as le cœur sur la main. Compte sur mon soutien pour ces prochaines années !

**Florian**, toujours le mot pour rire. Je pense que ton niveau de blague ne sera jamais égalé.

A tous mes co-internes dermatologiques : **Marie Toup'toup', Philippine, Richette, Petite Cloth, Guillemette, Marion God', Marion Frad', Timiloche, Aurore, Manon, Chloé, Pauline, Clara**. Merci pour votre bonne humeur et bonnes volontés.

*A tout le service de Dermato*

Merci à tous pour votre aide quotidienne **Pauline, Aurélie, Céline, Sandrine, Marion, Anne-Marie, Chantal, Coralie, Gisèle, Cathy, Yvane, Sophie, Sonia, Nathalie...** et j'en oublie.

*Aux amis toulousains*

Mes colocs d'amour de la co-coloc' du love: vous avez été ma famille pendant 2 ans et demi. Je suis hyper fière d'avoir fait partie de cette belle coloc' qui a fonctionné à la perfection. Pour tous ces moments ensemble que je n'oublierais jamais. **Camille** pour nos debrief, tes prouesses culinaires, nos vacances (merci de m'avoir prêté tes amis !), notre passion commune pour les loutres. **Laurie** la surfeuse, pour ta gentillesse et ta sensibilité (et tes graines de Chia), reviens vite à Toulouse, tu vas nous manquer ! **Pierrot**, pour nos discussions interminables (mais en fait on était d'accord dès le début !), pour ta sincère gentillesse.

**Oriane, Géraud et Margaux** que je connaissais avant et qui sont de fidèles amis.

A ma team albigeoise : **Marie, Juliette, Guillaume**. Toujours cool de vous revoir pour un verre ou un dîner. J'espère que ces petits RDV persisteront longtemps !

A **Hélène**, ma top copine de Ducuing. 6 mois de stage c'était trop court !! Je suis tellement contente que l'on se soit rencontrée durant ce stage !

Aux Ranguellois, pour ces 6 mois à l'internat de Ranguel, entre moussaka - frites et douches froides : **Charlotte, Alia, Camo, Mélanie, Thibault, Poupou, Amaury, Oriane, Guillaume, Numa, Sophie, Stéphanie** et les autres !

*A mes plus anciennes amies*

**Margaux et Marie** même si on se voit peu maintenant, vous êtes des amis en Or. Ma porte vous sera toujours grande ouverte !

**Sixtine** pour notre externat, nos vacances ensemble, ma vie chez toi (!), merci d'être toujours présente et à l'écoute. J'ai de la chance de t'avoir comme amie. A **Rob** aussi, c'est une de mes plus anciennes amies finalement !! Le roi de la réparti ! Merci de m'avoir choisie comme votre témoin ! Longue vie à vous deux.

Mon crew de zouzettes parisiennes **Camille, Clo, Laura, Marie, Yousra, Marion, Ingrid** : pour nos week-ends retrouvailles à travers l'Europe et nos bruyantes soirées poulaillers ! Vous me manquez !!

*A ma famille*, merci pour votre soutien permanent. J'espère être disponible pour vous autant que vous l'êtes pour moi.

**A mes parents**, merci de m'avoir tant aidée pendant ces longues études. Vos encouragements et votre écoute inconditionnelle (et qu'est-ce que je parle !!) n'y sont certainement pas pour rien dans l'aboutissement de ce travail. Merci pour tout, tout simplement.

**A mes frères Damien et Benjamin**, merci d'avoir été là depuis le début ! Je suis fière d'être votre petite sœur.

**A Pauline, Fanny, Alice et Emile**, qui se sont ajoutés à notre famille et qui la rendent si chouette !

A mes grands-parents, mes oncles, mes tantes et cousins – cousines, toujours un plaisir de vous retrouver pour partager un bon moment. **Claire et JB**, pour votre dynamisme et votre joie de vivre, merci d'avoir rejoint Toulouse !

Merci à **la famille Bonnet** pour leur adoption pendant mes 2 dernières années d'externat à Versailles. Vivre sous votre toit a rendu ces années de travail chaleureuses, j'y ai même gagné des sœurs ! A nos moments tisanes... qui me manquent !

Merci à ma nouvelle famille **Martine et Claude, Marie et JB, Sophie et Philippe, Pierre et Anne-Cha**, et aux enfants de m'avoir si bien accueillie et fait une place dans la famille. Merci pour votre générosité et ces beaux moments partagés chez les uns et chez les autres.

A **Jean**, merci pour ton amour, merci d'être à mes côtés chaque jour. Je crois qu'on est bien les deux !

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

---

Apport de l'échographie-Doppler dans la  
période d'arrêt du traitement par propranolol  
oral des hémangiomes infantiles

---

Table des matières .....	11
Liste des abréviations .....	13
Table des illustrations .....	14

### **I. Introduction**

1. L'hémangiome infantile .....	16
a. Histoire naturelle de l'hémangiome infantile .....	16
b. Physiopathologie des hémangiomes infantiles .....	17
c. Présentation clinique des HI .....	18
d. Diagnostic d'un HI cutané, diagnostics différentiels .....	20
e. Facteurs de risque des HI .....	22
f. Complications et risques possibles des HI .....	22
2. Traitements .....	25
a. Historique thérapeutique avant les années 2000 .....	25
b. Le propranolol oral .....	25
c. Indications du traitement .....	26
3. Echographie-Doppler .....	28
a. Généralités .....	28
b. Caractéristiques échographiques des HI .....	30
c. Utilisation de l'échographie-Doppler pour l'étude des HI (23)..	31
4. Justification du travail .....	33

### **II. Patients et méthode**

1. Design de l'étude .....	34
2. Critères d'inclusion des patients de l'étude .....	34
3. Modalités et temps de réalisation de l'échographie-Doppler en période présumée de fin de phase de prolifération de l'HI .....	35
4. Informations d'intérêt recueillies pour les besoins de l'étude .....	36

a. Données clinico-démographiques concernant l'enfant, l'HI et le traitement par propranolol oral .....	36
b. Données échographiques .....	37
5. Objectifs et critère de jugement principal .....	37
a. Objectif principal de l'étude et critères de jugement principal..	37
b. Objectifs secondaires et critères de jugements secondaires ..	38
6. Analyse des données .....	40
a. Analyse descriptive .....	40
b. Evaluation de la valeur diagnostique de l'échographie-Doppler	40

### **III. Résultats**

1. Analyse descriptive des données clinico-démographiques des enfants inclus, de leurs HI et de leur traitement par propranolol oral (Analyse en population totale) .....	45
2. Analyses descriptive des échographies-Doppler réalisées et de leurs caractéristiques (Analyse en population totale et en sous-groupe 1 et 2) .....	47
a. Analyse des données générales .....	47
b. Analyse des données selon les 2 groupes de patients .....	50
3. Contribution apportée par l'échographie-Doppler à la bonne décision thérapeutique .....	52
4. Efficacité diagnostique de l'échographie-Doppler .....	55
5. Evaluation de la valeur diagnostique de l'échographie-Doppler au Centre de Référence des maladies et syndromes cutanés complexes et rares d'origine génétique: Se, Sp, RV+, RV-, VPP et VPN .....	56

### **IV. Discussion .....**

### **V. Conclusion .....**

### **VI. Bibliographie**

### **VII. Annexes**

## Liste des abréviations

---

Classées par ordre alphabétique :

E : efficacité diagnostique

ED : échographie-Doppler

IR : indice de résistance

HI : hémangiome infantile

HC : hémangiome congénital

HSG : hémangiome sous-glottique

Malf : malformation

RV : rapport de vraisemblance

Se : sensibilité

Sp : spécificité

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

### Figures

Fig. 1 : Analyse de la cinétique de croissance des hémangiomes infantiles sur une cohorte de 526 HI

Fig. 2 : les 3 aspects cliniques d'HI

Fig. 3 : HI segmentaire

Fig. 4 : Hémangiomes segmentaires avec association syndromique

Fig. 5 : Classification des anomalies vasculaires selon l'ISSVA (Avril 2014, dernière révision en Mai 2018 (*International Society for the Study of Vascular Anomalies - ISSVA*))

Fig. 6 : Répartition des HI segmentaires du visage selon Haggstrom et al

Fig. 7 : Efficacité du propranolol oral dans le traitement d'un HI superficiel péri-oculaire localisé

Fig. 8 : Principe de l'échographie-Doppler.

Fig. 9 : Exemple d'une échographie-Doppler réalisée pour un hémangiome du bras chez un nourrisson

Fig. 10 : Définition de la période d'arrêt du traitement par propranolol oral

Fig. 11 : Indices informationnels d'un test diagnostique : qualité intrinsèque du test : sensibilité et spécificité

Fig. 12 : Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des rapports de vraisemblance positif et négatif

Fig. 13 : Flow chart de l'étude

Fig. 14 : Localisation des échographies pour les HI dans les sous-groupes

### Tableaux

Tab. 1 : Caractéristiques des patients

Tab. 2 : Caractéristiques des échographies-Doppler

Tab. 3 : Données échographiques des patients

Tab. 4 : Table de contingence de l'étude

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

Ce travail fait l'objet d'un poster accepté et qui sera présenté aux Journées Dermatologiques de Paris 2018.

# I. Introduction

## 1. L'hémangiome infantile

### a. Histoire naturelle de l'hémangiome infantile

L'hémangiome infantile (HI) est la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente du nourrisson (4 à 10%) (1). L'HI n'est généralement pas présent à la naissance mais apparaît dans les premiers jours ou les premières semaines de vie (2) (3). Selon une étude de Grunwaldt *et al.* parue en 2016 (4), 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 durant les premiers mois de vie. Sa cinétique d'évolution peut se décomposer en 3 phases (5):

- Une phase de prolifération décomposée en 2 temps précoce / rapide, puis tardive / ralentie ;
- Une phase de stabilisation ;
- Une phase d'involution lente et spontanée.

Chang *et al.* ont ainsi montré que 80% de la taille définitive est généralement atteinte avant l'âge de 3 mois (2). La phase de prolifération (se traduisant cliniquement par une croissance en volume de la lésion) précoce et rapide se termine vers l'âge de 5 mois, la phase de prolifération tardive et ralentie vers l'âge de 9 mois. Seuls 3% des HI grossissent après l'âge de 9 mois. Dans la majorité des cas, la croissance de l'HI prend fin à 12 mois. Cette phase de croissance peut néanmoins être plus longue, notamment pour les HI présentant une composante sous-cutanée. Dans de rares cas, elle peut ainsi aller jusqu'à 24 mois (6).

Suite à la phase de croissance, l'HI va se stabiliser puis rentrer en phase d'involution, lente et spontanée jusqu'à l'âge moyen de 3,5 ans environ (7). Les courbes ci-dessous, issues d'une étude de cohorte de 526 HI chez 433 enfants illustrent les différentes phases cinétiques de développement d'un HI (2).

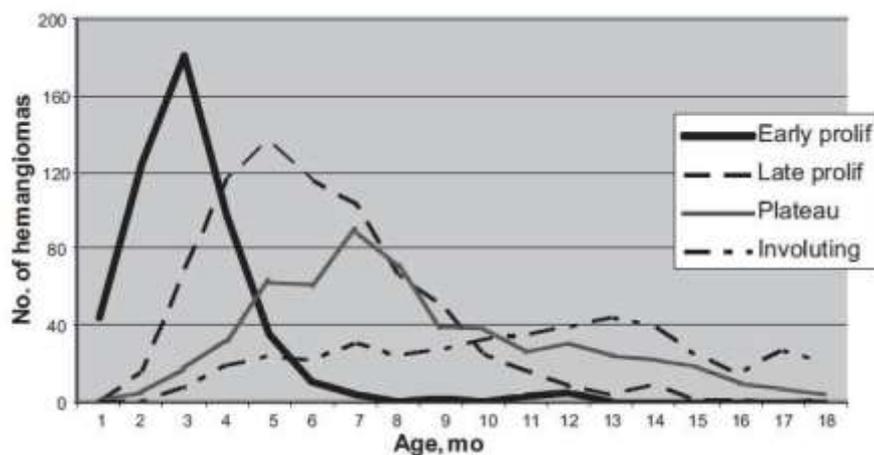


Fig. 1 : Analyse de la cinétique de croissance des hémangiomes infantiles, sur une cohorte de 526 HI.

#### b. Physiopathologie des hémangiomes infantiles

Sur le plan histologique, l'HI en croissance est caractérisé par une prolifération anormale de cellules endothéliales, aboutissant à une architecture aberrante et anarchique des vaisseaux sanguins la composant (8). Par ailleurs, les données histologiques de l'HI varient en fonction des différentes phases de son évolution. Ainsi, au terme de son involution, il ne persiste que quelques rares capillaires au sein d'un stroma fibro-adipeux (9).

En phase de prolifération, sur le plan moléculaire, des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et ses récepteurs, et le bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*) stimulent les cellules endothéliales qui vont ainsi sur-exprimer MIB1 (marqueur de prolifération endothéliale) (10). bFGF et VEGF sont retrouvés *in situ* mais également dans le sang et les urines du nourrisson (11).

Le phénomène initiateur des HI reste incertain. Cependant, plusieurs données ont fait suspecter le rôle d'une hypoxie fœtale ou néonatale dans la genèse des hémangiomes (5) (12) (13) (14). En effet, 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). 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 (15). On

peut ainsi imaginer que ces zones d'appui, « comprimées », soient en condition d'hypoxie relative. L'hypoxie entraînerait une activation de *l'hypoxia-inducible factor (HIF-1alpha)*, à l'origine d'une surexpression de VEGF (par régulation du gène codant pour le VEGF), conduisant à une prolifération cellulaire endothéliale.

Quant à l'involution des HI, elle serait liée à une apoptose des cellules endothéliales. La découverte par Yu *et al.* (16) de cellules souches mésenchymateuses à potentiel de différenciation adipocytaire, parmi les progéniteurs des cellules endothéliales des HI en prolifération, constitue une piste pour la compréhension des résidus adipeux observés en fin de régression.

En synthèse, plusieurs hypothèses convergent vers l'idée d'une cellule souche mésenchymateuse pluripotente qui serait activée sous l'effet de l'hypoxie. Il en résulterait une expression de nombreux facteurs angiogéniques, entraînant la croissance d'une tumeur vasculaire. Les cellules tumorales se différencieraient ensuite en cellules adipeuses lors de la phase d'involution. Il persiste néanmoins de nombreuses inconnues, notamment sur le mécanisme permettant le passage de la phase proliférative à la phase apoptotique.

### c. Présentation clinique des HI

Cliniquement, un HI a une texture ferme et élastique. Il est non pulsatile et indolore à la palpation, sauf en cas d'ulcération.

L'HI cutané peut présenter trois aspects cliniques :

- La forme superficielle (traditionnelle « fraise rouge » ou strawberry mark pour les anglophones) est la forme la plus fréquente (50 à 60% des HI). Elle prend l'aspect d'une lésion arrondie, rouge vif, en relief, à bords nets et surface mamelonnée irrégulière, saillante sur peau saine avoisinante (Fig. 2.a.).
- La forme profonde ou sous-cutanée (15%) se présente sous la forme d'un nodule saillant, arrondi et chaud, sous la peau normale ou bleutée (Fig 2.b.).
- La forme mixte (25 à 35%) associe une composante rouge superficielle et une composante profonde qui soulève la première et la déborde d'un halo

bleuté (Fig. 2.c).

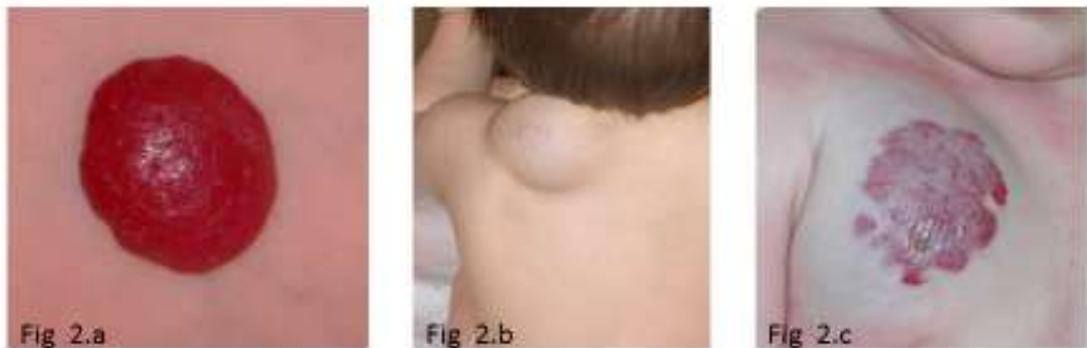


Fig 2 : les 3 aspects cliniques d'HI :

*Fig.2a : HI superficiel*

*Fig.2b : HI mixte*

*Fig.2c : HI profond*

L'HI cutané n'a pas de localisation élective mais il existe une prédominance sur l'extrémité céphalique : 40 % sur la tête et 20% sur le cou (17,18). Sa taille est très variable.

Les HI cutanés peuvent être classés selon leur type morphologique :

- Les formes localisées ou focales qui sont les plus nombreuses ;
- Les formes segmentaires (24%), également appelées HI systématisé, qui suivent un segment de développement embryonnaire (par exemple, HI de l'hémiface, étendu à toute l'aire fronto-temporale).



Fig. 3 : HI segmentaire

Les formes segmentaires sont 11 fois plus souvent associées à des complications que les formes localisées (6) : 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 cutané segmentaire de présentation caractéristique. Deux syndromes sont identifiés :

- Syndrome PHACEs regroupant anomalies de la fosse postérieure (P), HI facial (étendu et segmentaire, couvrant traditionnellement l'aire frontopalpébrale supérieure) (H), anomalies artérielles intra- et extracrâniennes (A), anomalies cardiaques congénitales et coarctation de l'aorte (C), atteinte oculaire (E) et éventuellement anomalies sternales (s) (19).
  - ➔ Une IRM cérébrale, une échographie cardiaque et des gros vaisseaux, un examen ophtalmologique doivent être réalisés en conséquence chez tout nouveau-né porteur d'un HI étendu segmentaire du visage (Fig.4 a)
- Syndrome PELVIS regroupant HI segmentaire de localisation lombosacrée, dysraphie médullaire, anomalies anogénitales externes et vésicorénales (20).
  - ➔ Une évaluation par IRM médullaire et abdominopelvienne est à pratiquer devant la présence d'un HI segmentaire lombosacré (Fig.4 b).

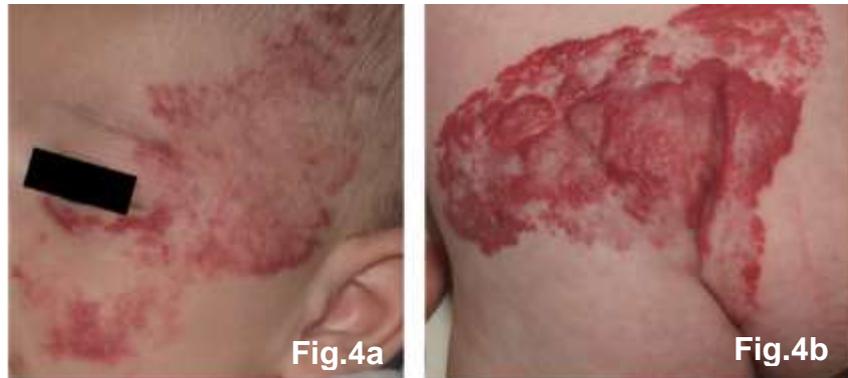


Fig. 4 : Hémangiomes segmentaires avec association syndromique :

*Fig.4a : hémangiome segmentaire couvrant l'aire fronto-temporo-palpébrale et syndrome PHACEs*

*Fig.4b : hémangiome segmentaire lombo-sacré et syndrome PELVIS*

#### d. Diagnostic d'un HI cutané, diagnostics différentiels

Le diagnostic de l'HI est avant tout clinique. Il repose sur l'histoire naturelle typique de la lésion et son aspect clinique. Le diagnostic d'HI ne nécessite donc pas la réalisation d'examen complémentaires.

Le clinicien peut cependant être confronté à un doute diagnostique pour les formes profondes ou lorsque l'histoire clinique est moins typique. Une échographie-

Doppler réalisée par un échographiste averti peut alors être nécessaire pour confirmer le diagnostic et ainsi dédouaner un possible diagnostic différentiel.

Le principal diagnostic différentiel de l'HI est l'hémangiome congénital (HC) (21) qui correspond également à une tumeur vasculaire bénigne. Cliniquement l'HC peut prendre l'aspect des HI superficiel ou mixte mais est présent dès la naissance à sa taille maximale puisque sa phase de prolifération est intra-utérine. Les formes profondes d'HI peuvent être confondues avec des malformations vasculaires (veineuse ou artério-veineuse principalement), des sarcomes à localisation sous cutanée (mais la consistance est alors très ferme) (22). Dans les premières semaines de vie, le diagnostic clinique est ainsi parfois difficile. L'échographie-Doppler est l'examen de première intention dans l'exploration diagnostique de ces lésions sous-cutanées (23).

Le tableau suivant (Fig.5) reprend la classification des anomalies vasculaires selon l'ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*), dans sa version actualisée en 2018 (24).

Par définition, cette classification actuelle distingue :

- Les tumeurs vasculaires (caractérisées par une prolifération anormale des vaisseaux par ailleurs normaux)
- Les malformations vasculaires (caractérisées par une prolifération des vaisseaux mal développés).

#### Anomalies vasculaires

Tumeurs vasculaires	Malformations vasculaires			
Bénignes (hémangiomes infantiles et congénitaux)	Simple	Combinée	Nommées d'après le nom du vaisseau majeur la composant	Associées à d'autres anomalies
Localement agressives ou borderline	Capillaires Lymphatiques Veineuses Artério-veineuses	CVM, CML, LVM, CLVM, CAVM,	Artériel Veineux Lymphatiques	Sturge Weber CLOVE Protée
Malignes		C = capillaire V = veine A = artère M= malf.		...

Fig.5 : Classification des anomalies vasculaires selon l'ISSVA (Avril 2014, dernière révision en Mai 2018 (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*))

Enfin, en cas de doute diagnostique, le marqueur GLUT1 peut être recherché par immunohistochimie sur une biopsie de la lésion. Celui-ci est positif dans 100% des cas d'HI (25).

#### e. Facteurs de risque des HI

Plusieurs facteurs prédisposant au développement d'un HI ont été cliniquement mis en évidence (5), (8), (26), (27) :

- Sexe féminin (ratio allant de 3 :1 à 5 :1)
- Nouveau-né de petit poids de naissance inférieur à 1500g ;
- Prématurité
- Type caucasien
- Multiparité
- Grossesse compliquée d'anomalies placentaires, de pré-éclampsie maternelle (12), (14), (17), (28)
- Amniocentèse

#### f. Complications et risques possibles des HI (29)

Bien que de nature totalement bénigne, l'HI peut, de par sa localisation ou sa taille, mettre en jeu les fonctions vitales, entraîner une gêne fonctionnelle ou se compliquer localement d'une ulcération douloureuse. Lorsqu'il n'entraîne aucune complication de ce type, l'HI peut également laisser des cicatrices permanentes ou une déformation des reliefs, à l'origine d'un préjudice esthétique important (moqueries lorsque l'enfant est en âge scolaire notamment), particulièrement lorsqu'il est « affichant », localisé sur les zones exposées au regard des autres (30).

##### ▪ *Risque vital*

Les HI qui impliquent le pronostic vital sont exceptionnels et leurs complications se manifestent précocement. Selon leur localisation, il peut survenir :

- Une détresse respiratoire : celle-ci est associée à la présence d'un HI au niveau des voies respiratoires supérieures, particulièrement en cas d'HI sous-glottique (HSG). Il est décrit que plus de 50% des HSG sont associés à la présence d'un HI cutané de distribution particulière (31). Le pattern des HI cutanés associés à la présence d'un HI des voies respiratoires a fait l'objet de plusieurs publications :

- Orlow *et al.* (32) ont identifié la distribution en barbe comme une zone à haut risque.
- O *et al.* (33) ont étudié les enfants avec HI de la «zone mandibulaire» (zone pré-auriculaire, menton, lèvre inférieure, partie antérieure du cou) pour décrire cette zone à risque élevé d'association avec un HSG.
- Haggstrom *et al.* (18) 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.

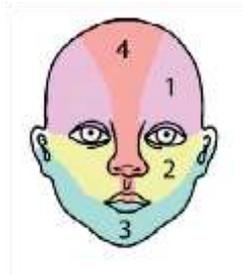


Fig.6 : Répartition des HI segmentaires du visage selon Haggstrom et al (18)

- Dans une récente étude française, Uthurriague *et al.* (34) 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. Il convient donc d'être cliniquement très vigilant, notamment (mais non exclusivement) devant une localisation cutanée d'HI « en barbe », quant au cri, à la respiration, à l'existence d'une toux sèche ou rauque, d'un stridor, d'une dyspnée, d'un tirage, d'une difficulté à téter... Autant de signes qui impliquent de rechercher une localisation laryngée en fibroscopie.
- Une insuffisance cardiaque : celle-ci peut compliquer les HI extensifs et les HI hépatiques (27) (35). Elle se recherche par une échographie

cardiaque.

- Dans de très rares cas, les HI de localisation digestive peuvent entraîner des hémorragies digestives (36). La présence d'HI viscéraux hépatiques devra être recherchée (hémangiomatose hépatique) au moyen d'une échographie hépatique, en cas d'HI multifocaux (plus de entre 3 ou 5 HI cutanés selon les références) (17) (35).

- *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) (37). 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*

Il s'agit de la plus fréquente des complications, concernant jusqu'à 16% des patients atteints d'HI (7) (17). Elle survient principalement pendant la phase proliférative (âge moyen 4 mois) (38). En principe, l'ulcération ne concerne que les HI superficiels. Les HI profonds ne s'ulcèrent pas. Il existe des localisations à risque : le siège, la lèvre supérieure et le cou.

Les taches noirâtres à la surface des zones rouges vifs de l'HI sont des signes cliniques initiateurs d'ulcération. L'ulcération est très douloureuse, à l'air libre comme au contact (notamment l'eau du bain). Elle nécessite des soins locaux bien conduits, similaires à ceux apportés aux grands brûlés. Souvent pénibles, ils doivent être encadrés par la prescription d'antalgiques adaptés (antalgiques de palier 1 à 3). 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 cutanées visibles (54,9% - 65% des cas) (7) :

- Télangiectasies (84.3%),
- Reliquat fibro-adipeux (47.1%),
- Anétodermie / atrophie cutanée (32.6%).

Des facteurs de risque cliniques de séquelles ont été identifiés (7), (29), (39) :

- L'HI mixte en raison du cumul des cicatrices liées aux parties superficielles et profondes.
- L'aspect en « marche d'escalier » (lorsque la jonction entre l'HI et la peau saine contiguë est perceptible au toucher)
- L'irrégularité de la surface de l'HI (mamelonnée ou en pavé),
- La taille globale de l'HI (27),
- Les HI ulcérés.

## **2. Traitements des HI**

### **a. Historique thérapeutique avant les années 2000**

L'abstention thérapeutique a longtemps été la règle concernant le traitement des HI, et ce en raison de leur évolution naturelle avec régression spontanée. 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 le traitement de référence, leur efficacité ayant été découverte de façon fortuite chez des patients traités pour thrombopénie lors d'une complication d'hémangioendothéliome (21), (40). Bien qu'efficaces, leur utilisation a été remise en question en raison de leurs effets indésirables lors d'une administration prolongée et à forte dose (41).

À la fin des années 1980, 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 (40) (42). L'interféron  $\alpha$  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, la toxicité neurologique de l'interféron  $\alpha$  a rendu son utilisation en première intention non acceptable dans une population pédiatrique. Le laser vasculaire pouvait être utilisé pour cicatrifier et soulager les ulcérations.

Ainsi, avant les années 2000, les modalités de prise en charge thérapeutique disponibles pour les HI compliqués étaient peu satisfaisantes, puisqu'entraînant des effets indésirables ou des toxicités non négligeables.

#### b. Le propranolol oral

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 étaient ensuite observés chez 11 nourrissons souffrants d'HI compliqués et l'efficacité du propranolol avait alors été publiée sous la forme d'une lettre princeps au *New England Journal of Medicine* (43). Un an plus tard, une nouvelle publication portant sur 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 (44).

L'efficacité du propranolol par voie systémique dans le traitement des HI se traduit par un affaissement et un palissement rapides 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 (44). Le traitement aboutit à une régression plus ou moins complète de l'HI. Dans les cas les plus favorables, 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. Ci-dessous (Fig. 7) l'évolution d'un enfant sous traitement pour un HI superficiel péri-oculaire, en 6 mois de traitement.

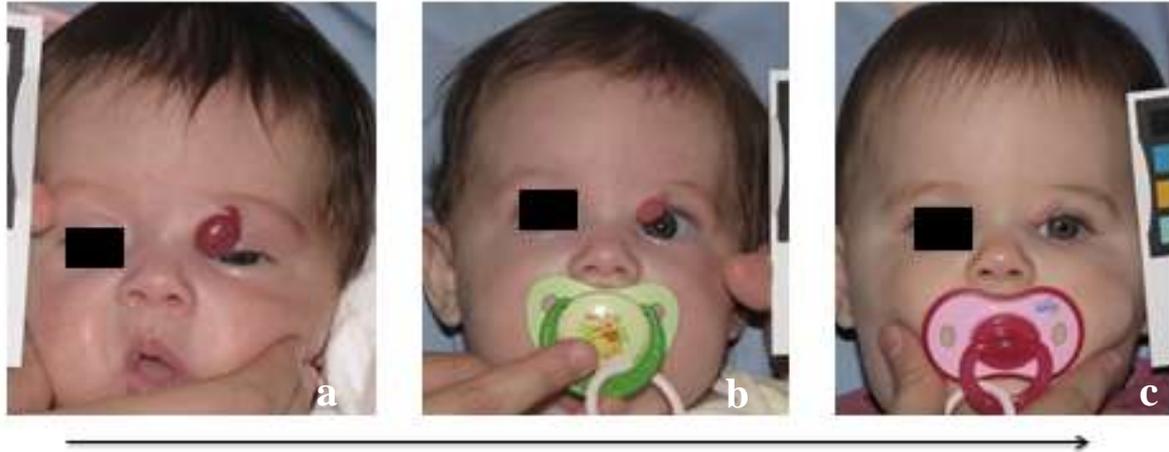


Fig.7 : Efficacité du propranolol oral dans le traitement d'un HI superficiel péri-oculaire localisé  
 Fig.7a : enfant de 3 mois, début de traitement  
 Fig.7b : enfant de 5 mois, traité depuis 2 mois  
 Fig.7c : enfant de 9 mois, traité depuis 6 mois

### c. Indications du traitement

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 (les bêtabloquants possèdent des propriétés modulatrices de la sécrétion des facteurs de croissance des cellules endothéliales, bFGF et VEGF (45)), la régulation du système rénine-angiotensine (46), sa capacité à stimuler l'apoptose est équivoque. Il a été mis en évidence la présence des récepteurs bêta-2-adrénérgiques sur les cellules endothéliales capillaires lors de la prolifération de l'HI.

Le traitement systémique par propranolol oral est indiqué dans les formes dites compliquées, c'est-à-dire lorsque l'HI :

- Met en jeu les fonctions vitales ;
- Entraîne une gêne fonctionnelle ;
- Se complique localement d'une ulcération douloureuse ;
- Est à risque de cicatrices définitives, c'est-à-dire entraînant à terme un préjudice esthétique, particulièrement sur les zones affichantes, exposées au regard.

Ces formes d'HI compliquées, nécessitant un traitement, représentent ainsi 10 à 12% des HI (1), (47), (48).

Pour identifier les hémangiomes nécessitant un traitement systémique, un suivi étroit est important dans les premières semaines de vie (phase de prolifération précoce et rapide) et la décision d'instauration du traitement par propranolol oral nécessite une évaluation individuelle, au regard des risques liés à la présence de la lésion ainsi qu'à sa cinétique de croissance. Les risques thérapeutiques doivent être soigneusement évalués au regard des bénéfices thérapeutiques attendus. 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 (29).

De nombreuses publications (41), (43), (44), (45), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60) ont ainsi consacré la bonne tolérance et l'efficacité du Propranolol oral dans le traitement des HI, particulièrement lorsque le traitement est instauré lors de la phase de prolifération précoce et rapide (43), (44) y compris dans les HSG (49), les HI hépatiques (61), les HI ulcérés (51).

Le propranolol oral est ainsi devenu le traitement de première intention selon les recommandations européennes de 2015 (47). 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, en 2 prises journalières, selon les recommandations de l'AMM. Un minimum de 6 mois de traitement est recommandé (1). Néanmoins, il n'existe pas de durée optimale de traitement. En pratique, l'arrêt du traitement est envisagé vers l'âge moyen de 12 mois, âge auquel il est attendu que la phase de prolifération de l'HI soit terminée, après un examen clinique objectivant l'entrée de l'HI en phase d'involution. Néanmoins, la fin de la phase de prolifération dépend du type clinique d'HI (superficiel, mixte ou profond) et selon l'expérience clinique, la phase de prolifération de l'HI peut être prolongée pendant plusieurs mois, voire exceptionnellement quelques années (62) (63), notamment pour les formes segmentaires ou à composante sous-cutanée.

### **3. L'échographie-Doppler**

#### **a. Généralités**

L'échographie est une technique simple utilisée en routine qui est non invasive

et indolore, peu onéreuse et fiable (64) .

Le principe de l'échographie consiste à balayer une lésion / un organe à l'aide d'une sonde à ultra-sons de haute fréquence. Selon leur nature, les tissus modulent différemment les ondes ultrasonores : certains les réfléchissent directement tandis que d'autres les diffusent avant leur retour en écho au transducteur. La vitesse des ondes à travers les tissus est variable.

De façon schématique, l'onde ultrasonore est ainsi émise par un transducteur émetteur contenue dans la sonde jusqu'aux tissus. Par principe d'écho, le transducteur reçoit le signal ultrasonore et va générer un courant électrique. Ces signaux subissent une succession de traitements pour aboutir à la formation d'une image.

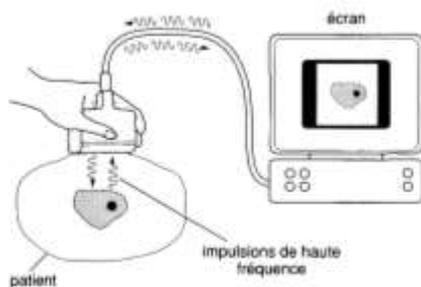


Fig 8 : Principe de l'échographie

L'échographie peut être couplée au Doppler qui étudie plus spécialement le sens et la vitesse du sang dans les vaisseaux. Les techniques Doppler médicales reposent sur la diffusion des ultrasons par les globules rouges en mouvement contenus dans le sang. Si les globules rouges étaient au repos, du fait de leur taille, ils renverraient l'onde ultrasonore incidente de façon identique dans toutes les directions de l'espace avec une fréquence diffusée  $F_d$  égale à la fréquence incidente  $F_0$ . Mais les globules rouges, se déplaçant à la vitesse  $v$ , réémettent alors l'onde diffusée à une fréquence  $F_d$  différente de  $F_0$ . La fréquence Doppler correspond à la différence de fréquence,  $F_0 - F_d$ .

Plusieurs modes d'échographie-Doppler sont actuellement disponibles en routine et peuvent même être utilisés simultanément. Nous ne détaillerons ici que les modes utilisés habituellement pour l'exploration des HI.

- Le mode couleur : il s'agit d'une technique très utilisée en exploration cardiovasculaire permettant de visualiser le sang circulant. Elle fournit

une cartographie couleur des vitesses locales de l'écoulement, mesurées par effet Doppler, du sang situé à l'intérieur des vaisseaux contenus dans la tranche de tissu individualisée par la sonde. Trois informations relatives à l'écoulement sont présentées, en couleurs, en chaque point de la coupe : la direction du flux, l'amplitude de la vitesse moyenne, et la présence et l'importance d'éventuelles turbulences.

- Le mode pulsé : ce mode utilise un transducteur qui émet à une fréquence de répétition déterminée de brefs trains d'ondes ultrasonores de quelques microsecondes de durée, et qui reçoit le signal durant le reste du temps, avant émission du train d'ondes suivant. Il permet de faire lors de la réception des ultrasons une sélection en profondeur des vaisseaux rencontrés par le faisceau et ainsi de quantifier les vitesses des flux vasculaires.
- Le mode énergie : Dans cette technique, le codage du signal ne se fait pas par l'analyse des fréquences Doppler, mais sur l'intensité du signal et son amplitude. Ainsi, l'intensité globale du signal est plus élevée mais toute notion hémodynamique est perdue. Ce mode permet de visualiser de façon excellente les vaisseaux, même si leur trajet est sinueux.
- Le mode B : Dans ce mode d'exploitation, les différents échos sont représentés, en fonction du temps, sous forme de points lumineux d'autant plus brillants que le coefficient de réflexion est élevé.

#### b. Caractéristiques échographiques des HI

En phase proliférative, l'HI se définit échographiquement par :

- En Doppler couleur : il s'agit d'une lésion richement vascularisée (artères et veines) de densité vasculaire élevée ( $> 5 \text{ vx/cm}^2$ )
- En Doppler pulsé : on note un flux artériel intratumoral de basse résistance ( $IR = 0.5$ ) et de haut débit. Il n'existe en général qu'une seule artère afférente. Le flux veineux ne retrouve pas ou peu de shunt artério-veineux (parfois discrète artériolisation du flux veineux). Parfois, si l'HI est volumineux, la composante diastolique artérielle peut être présente loin en amont de l'HI.
- En mode B : une masse tissulaire bien limitée, superficielle, sous-cutanée, d'échogénicité variable (souvent iso-échogène), avec

visualisation d'une ou de quelques artères en son sein. Dans les formes sous-cutanées volumineuses, la tumeur peut prendre un aspect polylobé.

Au cours des différentes phases successives d'évolution des HI, on note des modifications de l'échostructure et des données hémodynamiques (65).

Ainsi, alors qu'en phase proliférative l'hémangiome se présente sous la forme d'un tissu principalement hypoéchogène avec une vascularisation très importante et un indice de résistance bas (0.5 environ), en phase d'involution, le tissu est hyperéchogène (témoignant d'un tissu fibro-graisseux et d'une diminution du nombre de vaisseaux intra-tumoraux), avec une faible vascularisation et un indice de résistance intra-tumoral et de l'axe artériel afférent haut ( $> 0.7$  témoignant d'un flux résistif). (Fig.9)

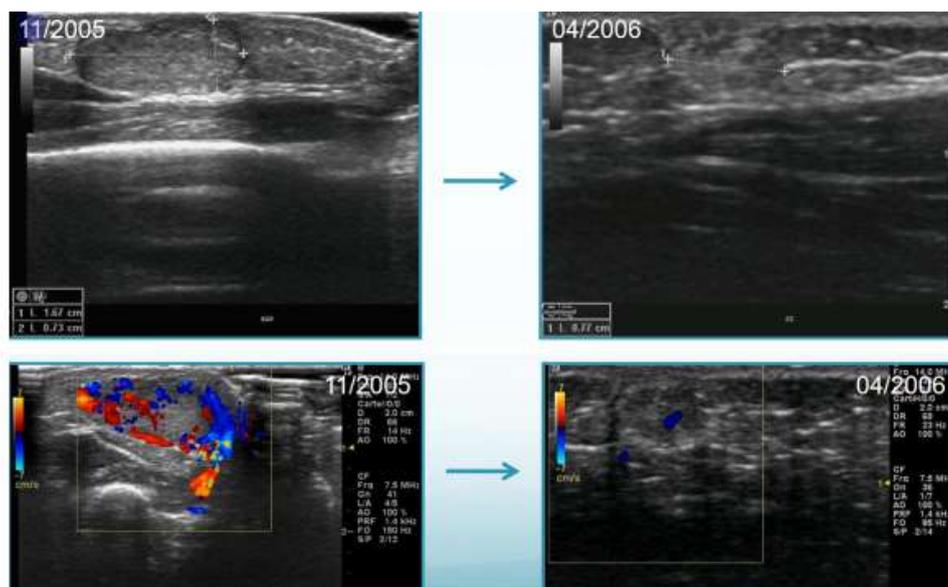


Fig. 9 : Exemple d'une échographie-Doppler réalisée pour un HI du bras chez un nourrisson.  
*A gauche : Masse tissulaire bien limitée et hyper vascularisée*  
*A droite : Masse tissulaire de plus petite taille, plus hétérogène, moins vascularisée*

### c. Utilisation de l'échographie-Doppler pour l'étude des HI (23)

L'échographie-Doppler peut présenter un intérêt en complément de l'observation clinique aux 2 stades critiques de prise en charge d'un HI, afin d'aider le clinicien dans sa décision diagnostique et thérapeutique :

- 1/ Le diagnostic des anomalies vasculaires congénitales ou néonatales est, comme dit plus haut, essentiellement clinique. L'échographie-

Doppler permet néanmoins d'éliminer les diagnostics différentiels (notamment les malformations vasculaires). Elle est donc couramment utilisée comme aide au diagnostic et présente un intérêt connu dans cette indication.

- 2/ L'échographie-Doppler peut également présenter un intérêt pour déterminer l'activité vasculaire résiduelle en période présumée de fin de prolifération, pour déterminer la conduite à tenir par rapport au traitement (poursuite / arrêt / reprise du traitement en cas de récurrence d'HI pour lesquels le traitement a été stoppé trop précocement, avant la fin de la phase de prolifération. L'utilisation de l'échographie-Doppler dans cette indication est moins systématique.

#### 4. Justification du travail

Au total, le traitement systémique par propranolol oral est un traitement efficace et bien toléré des HI, particulièrement lorsqu'il est conduit lors de la phase de prolifération de l'HI. L'arrêt du traitement est généralement envisagé à la fin de cette phase de prolifération. Dans la majorité des cas, celle-ci prend fin à 12 mois (2), (8). Néanmoins, elle peut être plus longue, notamment pour les HI présentant une composante sous-cutanée, pouvant aller jusqu'à 24 mois.

En cas d'arrêt de traitement trop précoce, il existe un risque non négligeable de récurrence de l'HI, avec recoloration et ré-augmentation progressive du volume. Selon les séries, il est ainsi observé 10 à 13 % de récurrence clinique après l'arrêt du traitement (arrêt du traitement entre 10 et 14 mois) en raison d'une activité vasculaire résiduelle, persistant à l'arrêt thérapeutique (66), (67). Afin de s'affranchir de tout risque théorique de récurrence, il est donc nécessaire de maintenir le traitement jusqu'à la fin de phase de prolifération de la lésion. Lors du suivi clinique des patients traités, et notamment pour les HI présentant une composante sous-cutanée (pour lesquels la fin de la phase de prolifération est difficile à évaluer cliniquement), il peut être nécessaire de réaliser une échographie-Doppler pour caractériser l'activité vasculaire résiduelle de l'HI lors de la période présumée de fin de prolifération, afin d'aider le clinicien dans sa décision thérapeutique : arrêt ou poursuite du traitement, voire reprise d'une 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique en cas de récurrence d'un HI pour lequel le traitement avait été stoppé trop précocement et sans imagerie.

L'intérêt de l'aide apportée par l'imagerie Echo-Doppler en période présumée de fin de prolifération de l'HI n'a jamais été étudié. Le but de ce travail était d'étudier la contribution de l'échographie-Doppler dans la décision thérapeutique en période d'arrêt du traitement par propranolol oral pour les HI et d'identifier les situations cliniques où la demande d'une échographie-Doppler est pertinente, afin de proposer aux patients atteints d'HI la meilleure prise en charge possible.

## **II. Patients et méthodes**

### **1. Design de l'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective sur données médicales, monocentrique, réalisée au sein du Centre de Référence des maladies et syndromes cutanés complexes et rares d'origine génétique du CHU de Toulouse, centre expert dans la prise en charge des HI.

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, 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. Tous les patients et leurs parents étaient informés de l'étude et de leur droit d'opposition à ce que leurs données soient recueillies pour les besoins de cette étude. Aucun patient n'émit de refus de participation.

### **2. Critères d'inclusion des patients dans l'étude**

Etaient inclus dans cette étude tous les enfants :

- Présentant un ou plusieurs HI (diagnostic clinique, parfois confirmé par une échographie-Doppler initiale, réalisée à visée diagnostique) ;
- Ayant été traités par une ou plusieurs lignes thérapeutiques successives (en cas de récurrence à l'arrêt de la 1<sup>ère</sup> ligne) de propranolol oral, entre Juin 2009 et Janvier 2018 ;
- Et ayant bénéficié d'une échographie-Doppler, réalisée par un échographiste unique et expert, pour mesurer l'activité vasculaire résiduelle en période présumée de fin de phase de prolifération de l'HI, afin de déterminer la conduite à tenir par rapport au traitement.

### 3. Modalités et temps de réalisation de l'échographie-Doppler en période présumée de fin de phase de prolifération de l'HI

L'échographie-Doppler était réalisée par un échographiste unique et expert du service de Médecine Vasculaire du CHU de Toulouse.

Elle était pratiquée en période présumée de fin de phase de prolifération de l'HI et visait à déterminer l'activité vasculaire résiduelle afin de définir la conduite à tenir par rapport au traitement par propranolol oral. Deux situations de réalisation de l'échographie-Doppler étaient ainsi distinguées (Fig. 10) :

- **Groupe 1 :** Echographie-Doppler réalisée en cours de traitement, afin de préciser l'activité vasculaire résiduelle au sein de la lésion et ainsi déterminer la conduite à tenir: arrêt du traitement si absence d'activité vasculaire, poursuite du traitement si présence d'une activité vasculaire.
- **Groupe 2 :** Echographie-Doppler réalisée lorsqu'une récurrence était cliniquement suspectée chez un patient après l'arrêt de son traitement par propranolol oral, afin d'objectiver échographiquement la récurrence et contribuer ainsi à la décision d'une reprise de traitement : maintien de l'abstention thérapeutique si absence d'activité vasculaire, reprise du traitement si présence d'une activité vasculaire.

Afin d'observer cliniquement une éventuelle récurrence, les enfants (traités entre Juin 2009 et Janvier 2018) étaient suivis jusqu'à Juillet 2018. Les parents étaient informés qu'en cas de reprise de volume de l'HI après arrêt du propranolol oral, ils devaient contacter le centre.

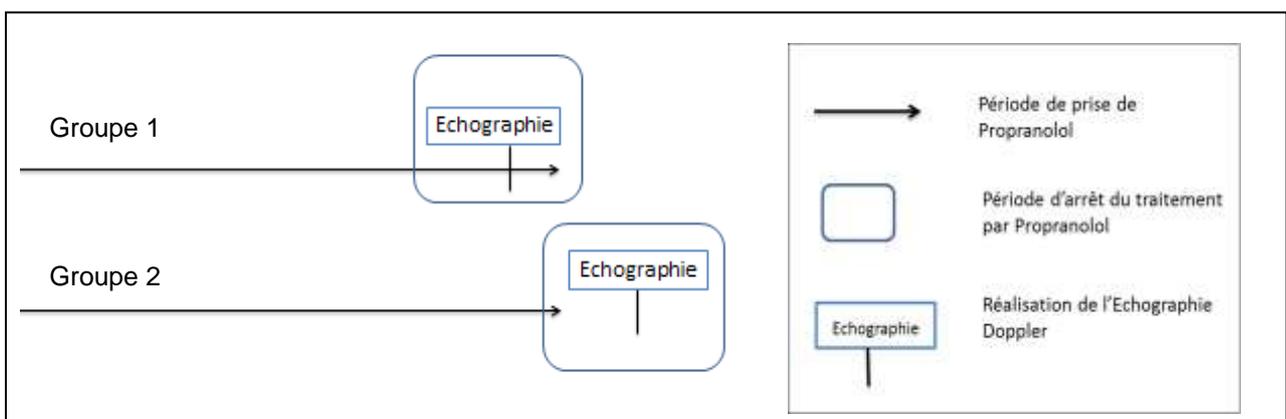


Fig. 10 : Définition de la période d'arrêt du traitement par propranolol oral

#### 4. Informations d'intérêt recueillies pour les besoins de l'étude

Les données d'intérêt de l'étude étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé, complété avec les informations contenues dans le dossier médical (suivi dermatologique et examen(s) échographique(s)) et les photographies cliniques de chaque patient.

##### a. Données clinico-démographiques concernant l'enfant, l'HI et le traitement par propranolol oral

Les données clinico-démographiques concernant l'enfant, l'HI ainsi que le traitement par propranolol oral étaient les suivantes :

- Le sexe de l'enfant,
- La localisation précise de l'HI : cuir chevelu, visage (péri-oculaire, péri-buccal, nez, autres localisations faciales), corps (cou, tronc, membres inférieurs, membres supérieurs, siège),
- La taille de l'HI,
- Le type morphologique de l'HI (segmentaire ou localisé),
- L'aspect clinique de l'HI (superficiel, mixte ou profond),
- L'indication de traitement (risque vital, risque fonctionnel, ulcération, risque de cicatrices permanentes ou de déformation des reliefs),
- Le nombre de lignes thérapeutiques par propranolol oral nécessaire,
- L'âge de l'enfant à l'introduction et à l'arrêt de chaque ligne thérapeutique par propranolol oral,
- La dose utilisée pour chaque ligne thérapeutique de propranolol oral,
- L'arrêt direct ou en décroissance progressive de chaque ligne thérapeutique de propranolol oral,
- Pour les enfants dont l'échographie-Doppler était réalisée selon les modalités définies pour le groupe 1 :
  - o La nécessité de poursuivre le traitement par propranolol oral après l'échographie-Doppler,
  - o La possibilité d'arrêter le traitement par propranolol oral après l'échographie-Doppler
- Pour les enfants dont l'échographie-Doppler était réalisée selon les modalités définies pour le groupe 2 :

- L'âge de l'enfant au moment de la suspicion clinique de la récurrence de l'HI,
- La nécessité de reprendre le traitement par propranolol oral après l'échographie-Doppler,
- Le maintien de l'abstention thérapeutique après l'échographie-Doppler.

#### b. Données échographiques

Les données échographiques recueillies (pour les groupes d'échographies-Doppler 1 et 2) étaient les suivantes :

- Le nombre d'échographie(s)-Doppler réalisée(s) pour chaque enfant,
- L'âge de l'enfant à de la réalisation de l'échographie-Doppler,
- Pour chaque échographie-Doppler réalisée :
  - Les vitesses maximales systolique et télé-diastolique du flux sanguin dans les vaisseaux de l'HI,
  - L'indice de résistance (IR) des vaisseaux,
  - La présence ou l'absence d'un flux résistif,
  - La présence ou l'absence d'un reliquat fibro-adipeux,
  - Les conditions de réalisation de l'examen : facilité (enfant coopérant) ou difficulté (enfant non coopérant) de réalisation de l'examen échographique,
  - La conclusion de l'échographiste quant à la présence d'une activité vasculaire ou l'absence d'une activité vasculaire au sein de l'HI, combinant les critères échographiques précédemment cités, au regard de l'expérience de l'échographiste.

## 5. Objectifs et critères de jugement

### a. Objectif principal de l'étude et critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité diagnostique de l'échographie-Doppler, pratiquée en période présumée de fin de prolifération de l'HI, c'est-à-dire sa capacité à apporter la bonne réponse diagnostique (« il y a une activité vasculaire » ou « il n'y a pas d'activité vasculaire ») au regard du suivi clinique du patient.

Le critère de jugement principal était le pourcentage d'échographie-Doppler mettant en évidence une activité vasculaire résiduelle chez des enfants dont le suivi clinique objective la prolifération/croissance de l'HI et le pourcentage d'échographie-Doppler ne mettant pas en évidence d'activité vasculaire résiduelle chez des enfants dont le suivi clinique confirme la fin de la phase de prolifération/croissance de l'HI.

b. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires retenus pour cette étude étaient les suivants :

- Evaluer la contribution apportée par l'échographie-Doppler, pratiquée en période présumée de fin de prolifération de l'HI, à la bonne décision thérapeutique.

Les critères de jugement secondaires correspondants étaient ainsi le pourcentage d'échographie-Doppler mettant en évidence une activité vasculaire résiduelle chez des enfants poursuivant (groupe 1) ou reprenant (groupe 2) leur traitement par propranolol oral et le pourcentage d'échographie-Doppler ne mettant pas en évidence d'activité vasculaire résiduelle chez des enfants arrêtant (groupe 1) ou ne reprenant pas leur traitement (groupe 2) par propranolol oral, sans présenter de récurrence ultérieure à cette décision thérapeutique.

- Evaluer la valeur diagnostique de l'échographie-Doppler, pratiquée en période présumée de fin de prolifération de l'HI (par l'analyse statistique de ses « indices informationnels de test diagnostique binaire »):
  - o Selon l'estimation de sa sensibilité et de sa spécificité,
  - o Selon l'estimation de ses valeurs prédictives positive et négative,
  - o Selon l'estimation de ses rapports de vraisemblance positif et négatif.

Les critères de jugement secondaires correspondant étaient ainsi la présence (ou l'absence) d'une activité vasculaire résiduelle à l'échographie-Doppler ainsi que l'avis du médecin sur le stade de prolifération de l'HI (en cours ou terminée) lors du suivi clinique de l'enfant.

## 6. Analyse des données

### a. Analyse descriptive

L'analyse des données comprenait, en premier lieu, une analyse descriptive des données clinico-démographiques des enfants inclus, de leurs HI et de leur traitement par propranolol oral (analyse en population totale). L'analyse descriptive comprenait ensuite une analyse des échographies-Doppler réalisées et de leurs caractéristiques, en population totale et en sous-groupes 1 et 2.

Les données quantitatives étaient 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.

### b. Evaluation de la valeur diagnostique de l'échographie-Doppler

L'analyse des données visait par la suite à évaluer la valeur diagnostique de l'échographie-Doppler en période présumée de fin de prolifération de l'HI. En effet, l'interprétation optimale des résultats donnés par un test diagnostique (ici l'échographie-Doppler), et donc son utilité, nécessite de connaître les différents indices reflétant ses performances diagnostiques.

L'évaluation de la valeur diagnostique d'un test s'apprécie au moyen de différents indices appelés « *indices informationnels d'un test diagnostic binaire* ». Ces indices permettent de traduire la capacité du test à classer les « malades » et les « non-malades ». Dans le cas présent, il s'agit donc d'évaluer la capacité de l'échographie-Doppler (« le test ») à distinguer les HI dont la phase de prolifération est toujours en cours (les « malades ») des HI dont la phase de prolifération est terminée (« les non malades »), en période présumée de fin de prolifération de l'HI. Le test diagnostique est ainsi dit binaire ou dichotomique car il n'existe que 2 possibilités de résultats : « positif » = activité vasculaire résiduelle présente au sein de l'HI ou « négatif » = activité vasculaire résiduelle absente au sein de l'HI. Le résultat de ce test est ensuite confronté à l'examen de référence (ou gold standard) permettant de détecter et valider le statut malades / non-malades (« HI dont la phase de prolifération est toujours en cours » / « HI dont la phase de prolifération est terminée »). Dans le cas présent, l'examen de référence permettant de détecter et d'objectiver la fin de la phase de prolifération était le suivi clinique des enfants :

- Absence de récurrence en volume sans traitement (= « HI dont la phase de prolifération est terminée »),
- Evolution favorable sous traitement traduisant la présence de vaisseaux au sein de l'HI (= « HI dont la phase de prolifération est encore en cours »).

Il existe ainsi divers indices informationnels d'un test diagnostique binaire (détaillés séparément dans les paragraphes ci-après) :

- La sensibilité du test : Se
- La spécificité du test : Sp
- La Valeur Prédictive Positive : VPP
- La Valeur Prédictive Négative : VPN
- Le Rapport de Vraisemblance positif : RV +
- Le Rapport de Vraisemblance Négatif : RV-

Fig.11 : Indices informationnels d'un test diagnostique :

- Qualité intrinsèque du test : sensibilité (Se) et spécificité (Sp)
- Valeurs prédictives positive et négative (VPP et VPN)

<b>Table de contingence</b>	<b>Malade</b> <i>« HI dont la phase de prolifération est toujours en cours, en période présumée de fin de prolifération »</i>	<b>Non malade</b> <i>« HI dont la phase de prolifération est terminée, en période présumée de fin de prolifération »</i>	<b>Prévalence de la maladie</b> <i>« Prévalence des HI dont la phase de prolifération est toujours en cours, en période présumée de fin de prolifération »</i>  $(a+c)/(a+b+c+d)$
<b>Test positif (P)</b> <i>« Présence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI »</i>	a VP (Vrais P)	B FP (Faux P)	<b>VPP = <math>a/(a+b)</math></b>
<b>Test négatif (N)</b> <i>« Absence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI »</i>	c FN (Faux N)	D VN (Vrais N)	<b>VPN = <math>d/(c+d)</math></b>
<b>Total = <math>a+b+c+d</math></b>	<b>Se = <math>a/(a+c)</math></b>	<b>Sp = <math>d/(b+d)</math></b>	

- a = Patient ayant la "maladie", c'est-à-dire ayant un HI dont la phase de prolifération est toujours en cours, en période présumée de fin de prolifération
- b = Patient n'ayant pas la "maladie", c'est-à-dire ayant un HI dont la phase de prolifération est terminée, en période présumée de fin de prolifération
- c = Résultat positif au test, c'est-à-dire la présence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI à l'échographie-Doppler
- d = Résultat négatif au test, c'est-à-dire l'absence activité vasculaire résiduelle absente au sein de l'HI à l'échographie-Doppler

- Sensibilité et spécificité

La sensibilité et la spécificité sont deux caractéristiques intrinsèques d'un test : elles ne sont pas influencées par la prévalence de la maladie dans laquelle le test diagnostique est réalisé. Par définition, la sensibilité (Se) d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. Elle s'oppose à la spécificité (Sp), qui mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

La sensibilité (Se) d'un test est déterminée sur une population de patients dont on sait qu'elle est porteuse de la maladie parce qu'elle a subi l'examen de référence. Elle se définit par le ratio  $a/(a+c)$ , c'est-à-dire par la proportion (%) de patients qui ont la maladie recherchée et dont le test est positif, en d'autres termes par la proportion de patients malades, que le test détecte correctement (vrais positifs).

Dans notre cas, il s'agit donc de la proportion de patients présentant une activité vasculaire résiduelle à l'échographie-Doppler alors qu'il s'agit d'un HI dont la phase de prolifération a été cliniquement statuée comme étant toujours en cours.

La spécificité (Sp) d'un test est déterminée sur une population de patients dont on sait qu'elle n'est pas porteuse de la maladie parce qu'elle a subi l'examen de référence. Elle se définit par le ratio  $d/(b+d)$ , c'est-à-dire par la proportion (%) de patients qui n'ont pas la maladie recherchée et dont le test est négatif, en d'autres termes par la proportion de patients non malades, que le test détermine correctement (vrais négatifs).

Dans notre cas, il s'agit donc de la proportion de patients ne présentant pas d'activité vasculaire résiduelle à l'échographie-Doppler alors qu'il s'agit d'un HI dont la phase de prolifération a été cliniquement statuée comme étant terminée.

Ainsi, la sensibilité mesure la capacité de l'échographie-Doppler à détecter les HI dont la phase de prolifération est effectivement en cours, la spécificité sa capacité à détecter les HI dont la phase de prolifération est effectivement terminée.

- Valeurs Prédictives Positive (VPP), Négative (VPN)

La Valeur Prédictive Positive (VPP) d'un test est la probabilité d'avoir la maladie en cas de test positif. Elle est donnée par le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des tests positifs :  $a/(a+b)$ .

Dans notre cas, il s'agit donc de la probabilité d'avoir réellement un HI dont la phase de prolifération est en cours lorsque l'échographie-Doppler a conclu à la présence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI. Plus la valeur obtenue est proche de 1, plus le patient a de probabilité d'avoir réellement un HI dont la phase de prolifération est en cours lorsque l'échographie-Doppler a conclu à la présence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI.

La Valeur Prédictive Négative (VPN) d'un test est la probabilité de ne pas souffrir de la maladie en cas de test négatif. Elle est donnée par le rapport des vrais négatifs sur l'ensemble des tests négatifs :  $d/(c+d)$ .

Dans notre cas, il s'agit donc de la probabilité d'avoir réellement un HI dont la phase de prolifération est terminée lorsque l'échographie-Doppler a conclu à l'absence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI. Plus la valeur obtenue est proche de 1, plus le patient a de probabilité d'avoir réellement un HI dont la phase de prolifération est terminée lorsque l'échographie-Doppler a conclu à l'absence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI.

La principale caractéristique des valeurs prédictives est d'être fonction de la Se et de la Sp du test ainsi que de la prévalence de la maladie dans la population. Plus la prévalence de la maladie est élevée dans une population, plus la VPP tend vers un et la VPN tend vers zéro. A l'inverse, plus la prévalence est basse, plus la VPP tend vers 0 et plus la VPN tend vers 1. En pratique, cela signifie que les valeurs prédictives observées dans une population d'étude ne pourront pas être transposées dans une autre population où la prévalence de la maladie est différente. D'une manière générale, la VPP chute et la VPN augmente quand un test initialement développé dans une population où la prévalence est élevée (cas d'un service spécialisé) est appliqué dans une population où la prévalence est plus faible (population générale). Pour pallier cette limite, l'utilisation du rapport de vraisemblance (RV) est souvent préférée.

- Rapports de vraisemblance (RV)

Les rapports de vraisemblance (RV) sont un autre mode d'expression des caractéristiques intrinsèques d'un test diagnostique. Ils estiment le rapport entre la probabilité d'avoir un test positif (ou négatif) chez les malades et celle d'avoir un test

de même résultat positif (ou négatif) chez les non malades. Calculés à partir de la Se et de la Sp, ils sont donc indépendants de la prévalence de la population.

Le rapport de vraisemblance positif (RV+) est égal au taux de tests positifs chez les malades (soit la Se) sur le taux de tests positifs chez les non malades (soit  $[1-Sp]$ ). Il se calcule par :  $RV+ = Se / (1 - Sp)$ . Il quantifie ainsi le gain diagnostique d'un test positif, un individu malade ayant (RV+) fois plus de probabilité d'avoir un test positif qu'un individu sain.

Le rapport de vraisemblance négatif (RV-) est égal au taux de tests négatifs chez les malades (soit  $[1-Se]$ ) sur le taux de tests négatifs chez les non malades (soit la Sp). Il se calcule par :  $RV- = (1 - Se) / Sp$ . Il quantifie ainsi le gain diagnostique d'un test négatif, un individu malade ayant (RV-) fois plus de probabilité d'avoir un test négatif qu'un individu sain.

RV+	RV-	Apport diagnostique
> 10	< 0.1	Très fort
5 – 10	0.1 – 0.2	Fort
2 – 5	0.2 – 0.5	Modéré
1 – 2	0.5 – 1	Faible
1	1	Nul

Fig.12 : Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des rapports de vraisemblance positif et négatif

### **III. Résultats**

#### **1. Analyse descriptive des données clinico-démographiques des enfants inclus, de leurs HI et de leur traitement par propranolol oral (Analyse en population totale)**

Sur l'ensemble des 272 patients traités par propranolol oral pour un HI de Juin 2009 à Janvier 2018 au sein du Centre de référence des maladies et syndromes cutanés complexes et rares d'origine génétique du CHU de Toulouse, 30 (11%) patients avaient bénéficié d'une échographie-Doppler en période présumée de fin de phase de prolifération de l'HI. Il s'agissait de 24 (80%) filles et 6 (20%) garçons.

Les HI présentés par ces patients étaient majoritairement des HI mixtes (70%), de forme localisée (90%), présents sur le visage (97%), et notamment en zone péri-oculaire (53%). 33% des HI avait une taille > 3cm.

Les indications de traitement étaient à 53% pour cause fonctionnelle (péri-oculaire ou en regard d'une articulation), 40% pour défiguration et risque cicatriciel, 7% pour ulcération douloureuse résistante aux soins locaux.

L'âge médian [min – max] à l'introduction du traitement était de 4,6 mois [2 - 15.6]. Le nombre médian [min – max] de lignes thérapeutiques était de 1 [1 – 2] : 22 (73%) avait ainsi reçu une seule ligne thérapeutique, 8 (27%) deux lignes thérapeutiques. L'âge médian [min – max] de fin de la première ligne thérapeutique était de 16.1 [9 – 29.7], dont 20 (67%) en arrêt progressif. 8 patients (27%) nécessitaient une 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique. L'âge médian [min – max] d'instauration de la 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique était de 17.6 [11,9 – 49,9] et l'âge médian [min – max] de fin de traitement était de 29.7 [23.7 – 62], tous en arrêt progressif. 4 patients restaient en cours de traitement au moment de l'analyse des données de l'étude.

Les caractéristiques clinico-démographiques des 30 patients inclus, de leurs HI et de leur traitement par propranolol oral sont résumées dans le tableau 1 ci-après.

<b>Caractéristiques des patients inclus, de leurs HI et du traitement par propranolol oral</b>	<b>Population totale n = 30</b>
Genre (F / M)	24 (80) / 6 (20)
Aspect clinique de l'HI, n (%)	
Superficiel	1 (3)
Mixte	21 (70)
Profond	8 (27)
Type de l'HI, n (%)	
Localisé	27 (90)
Segmentaire	3 (10)
Localisation de l'HI, n (%)	
Cuir chevelu	0 (0)
Visage	29 (97)
Péri oculaire	16 (53)
Nez	3 (11)
Péri-buccal	1 (3)
Autre localisation sur le visage	9 (30)
Corps	1 (3)
Cou	0 (0)
Membre supérieur	1 (3)
Membre inférieur	0 (0)
Tronc	0 (0)
Siège	0 (0)
Taille de l'HI (> 3cm), n (%)	10 (33)
Indication principale de traitement par propranolol oral n (%)	
Défiguration / risque cicatriciel	12 (40)
Fonctionnel (péri oculaire et en regard d'une articulation)	16 (53)
Ulcération à l'initiation du traitement	2 (7)
Age (mois) à l'introduction du traitement, médiane, [min – max ]	4,6 [2 – 15,6]
Nombre de lignes thérapeutiques par propranolol, médiane, [min – max ]	1 [1 – 2]
Age (mois) à la fin de la 1 <sup>ère</sup> ligne thérapeutique (29 patients), médiane, [min – max ]	16,1 [9 – 29,7]
Arrêt progressif de traitement (1 <sup>ère</sup> ligne thérapeutique), n (%)	20 (67)
Age (mois) au début de la 2 <sup>ème</sup> ligne thérapeutique (8 patients), médiane, [min – max ]	17.6 [11,9 – 49,9]
Age (mois) à la fin de la 2 <sup>ème</sup> ligne thérapeutique (5 patients), médiane, [min – max ]	29.7 [23.7 – 62]
Arrêt progressif de traitement (2 <sup>ème</sup> ligne thérapeutique), n (%)	5 (100)

*Légende = F : fille, G : garçon, n : nombre, % : pourcentage ; cm : centimètre*

Tab. 1 : Caractéristiques des 30 patients inclus

## 2. Analyse descriptive des échographies-Doppler réalisées et de leurs caractéristiques (Analyse en population totale et en sous-groupe 1 et 2)

### a. Analyse des données générales

Un total de 46 échographies-Doppler avait été réalisé chez les 30 patients inclus dans cette étude, soit un nombre médian [min – max] de 1 [1 – 5] échographies-Doppler par enfant. 70% des enfants ayant bénéficié d'une seule échographie-Doppler au décours de leur suivi thérapeutique.

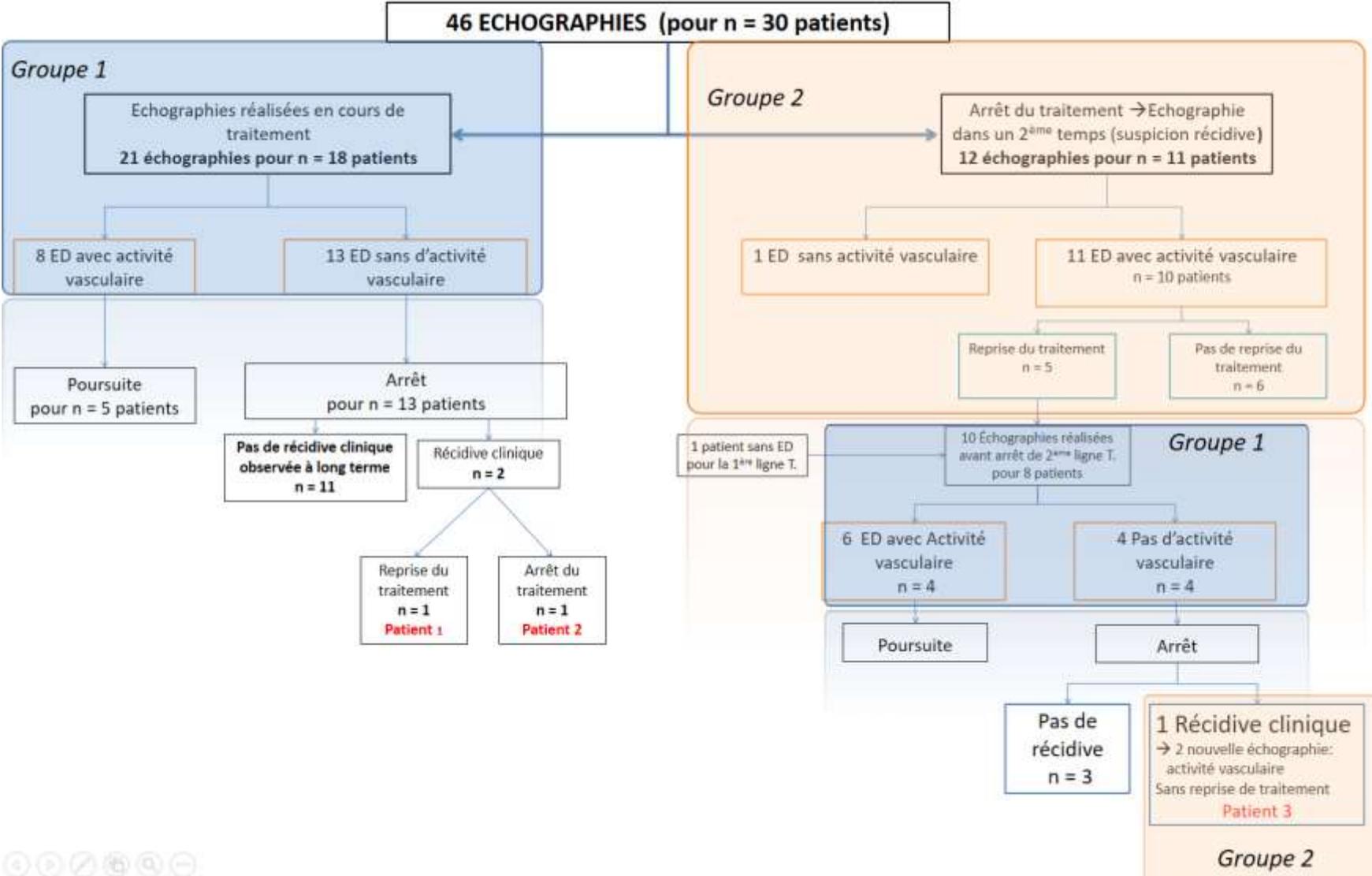
Parmi ces 46 échographies-Doppler, 32 étaient réalisées alors que l'enfant était en cours de traitement (groupe 1). Les 14 autres échographies-Doppler étaient réalisées afin d'objectiver une récurrence cliniquement suspectée après arrêt de traitement (groupe 2).

Il est à noter, qu'en raison de la multiplicité d'échographies-Doppler réalisées pour certains patients au décours de différentes lignes thérapeutiques, 7 patients sont concernés à la fois par les 2 groupes d'ED :

ED groupe 1 : 25 patients	18 patients avec ED uniquement groupe 1 : n°2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 21, 22, 26, 27, 28, 29 et 30
ED groupe 2 : 12 patients	7 patients avec ED groupes 1 et 2 : n°1, 8, 12, 15, 19, 23 et 24
	5 patients avec ED uniquement groupe 2 : n°7, 9, 17, 20 et 25

Le flow-chart ci-après illustre la répartition des échographies-Doppler réalisées en groupe 1 (carré bleu) et groupe 2 (carré orange) parmi les 30 enfants inclus. Les caractéristiques des 46 échographies-Doppler sont rapportées dans les tableaux 2 et 3.

Figure 13 : *Flow chart* de l'étude



Caractéristiques des échographies-Doppler (ED)	Population totale		Groupe 1		Groupe 2	
	ED	Patients correspondants	ED	Patients correspondants *	ED	Patients correspondants *
Nombre total, n (%)	46 (100)	30 (100)	32 (70)	25 (83)	14 (30)	12 (27)
Présence d'une activité vasculaire résiduelle, n (%)	24 (52)	15 (50)	15 (47)	10 (40)	9 (64)	8 (67)
Poursuite ou reprise du traitement après l'échographie-Doppler, n (%)	19 (41)	11 (37)	14 (44)	9 (36)	5 (36)	5 (42)
Age de réalisation de la 1 <sup>ère</sup> échographie, médian, range [min – max]	19.5 [9 – 49]		21 [9 – 49]		21 [16 – 50]	
Echographie de réalisation difficile, n (%)	7 (15)	6 (20)	3 (9)	2 (8)	4 (13)	4 (33)
Echographie contributive pour la décision thérapeutique, n (%)	37 (80)		28 (88)		9 (64)	
<b>Caractéristiques des HI concernés par les échographies-Doppler</b>						
Aspect clinique, n (%)						
Superficiel		1 (3)		0 (0)		1 (8)
Profond		8 (27)		6 (24)		3 (25)
Mixte		21 (70)		19 (76)		8 (67)
Type localisé, n (%)		27 (90)		22 (88)		12 (100)
Localisation péri-oculaire, n (%)		15 (50)		14 (56)		7 (58)

\* En raison de la multiplicité des échographies-Doppler réalisées pour certains patients au décours de différentes lignes thérapeutiques, 7 patients sont concernés à la fois par les groupes 1 et 2 (et le total ne peut pas faire 100%).

Tab. 2 : Caractéristiques des 46 échographies-Doppler

Parmi les 46 échographies-Doppler réalisées, 24 ED (52%) mettaient en évidence une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI et 19 ED (41%) aboutissaient à la poursuite ou la reprise du traitement par propranolol oral. 7 ED (15%) étaient de réalisation difficile en raison des mouvements de l'enfant.

b. Analyse des données selon les 2 groupes de patients

▪ Groupe 1

Dans le groupe 1, 32 (70%) échographies-Doppler avaient été réalisées chez 25 patients (83%) en vue d'un possible arrêt de traitement, quelle que soit la ligne thérapeutique concernée (patients 1 à 6, 8, 10 à 16, 18, 19, 21 à 24, 26 à 28 et 30 du tableau 3). Cette échographie-Doppler avait été réalisée à un âge médian [min - max] de 23.5 [9 - 62] mois. Les échographies réalisées concernaient une localisation au visage dans 96 % des cas, principalement des HI en région péri-oculaire (56%) (Fig.14a).

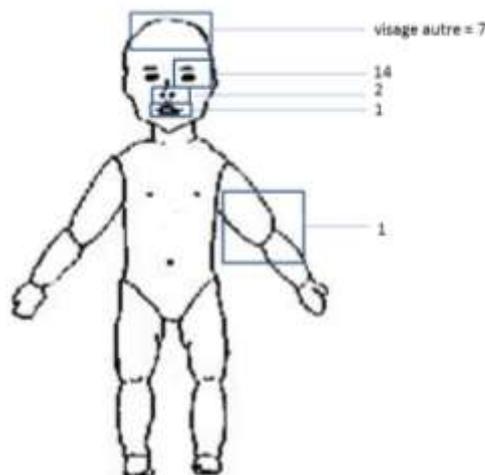


Fig. 14a : Localisation des échographies pour les HI des patients concernés par les échographies-Doppler réalisées selon les modalités du groupe 1 (n=25 patients)

Parmi ces 32 échographies-Doppler, 15 (47%) retrouvaient une activité vasculaire au sein de l'HI. Parmi les 10 (40%) patients concernés (patients 1, 2, 5, 6, 8, 12 (2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique), 13, 18, 19 et 29), 9 (36%) poursuivaient leur traitement à l'issue de l'échographie-Doppler (patients 1, 2, 5, 6, 8, 12, 13, 19 et 29). A noter que les patients 1 et 19, présenteraient cliniquement une suspicion de récurrence après l'arrêt de leur traitement, (stoppé plusieurs mois après la réalisation de l'échographie-Doppler et sans réalisation d'une nouvelle échographie-Doppler), et auraient une nouvelle échographie-Doppler selon les modalités du groupe 2.

Les 17 (53%) autres échographies-Doppler réalisées pour 16 patients (patients 3, 4, 10, 11, 12 (1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique), 14, 15, 16, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28 et 30) concluaient à l'absence d'activité vasculaire résiduelle et conduisaient à un arrêt de traitement pour les 16 patients. Parmi ces 16 patients, 3 (patients 12, 15 et 24) auraient une récurrence suspectée après l'arrêt du traitement et auraient une (ou plusieurs) nouvelle(s) échographie(s)-Doppler après l'arrêt du traitement (groupe 2). Les 13 autres patients ne présentaient pas de récurrence clinique de leur HI après une surveillance médiane de 20,7 [3,6 – 76,6] mois.

- Groupe 2

Dans le groupe 2, 14 (30%) échographies-Doppler avaient été réalisées chez 12 (27%) patients chez lesquels une récurrence était cliniquement suspectée (patients 1, 7, 8, 9, 12, 15, 17, 19, 20, 23, 24 et 25 du tableau 3). Pour ces 12 patients, le traitement par propranolol oral avait été préalablement arrêté à un âge médian de 15,6 mois [10,4 – 27,3] mois. Devant un doute clinique sur une éventuelle récurrence, une échographie-Doppler avait été réalisée dans un deuxième temps, post-traitement à l'âge médian de 25 [16 - 50] mois. Ces 14 échographies concernaient une localisation au visage dans 100 % des cas, et principalement des HI en région péri-oculaire (58%) (Fig.14b).

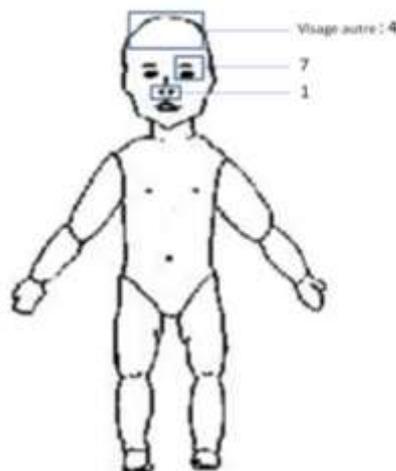


Fig. 14.b : Localisation des échographies pour les HI des patients concernés par les échographies-Doppler réalisées selon les modalités du groupe 2 (n=12 patients)

Parmi ces 14 échographies-Doppler, 5 (36%) ne retrouvaient pas d'activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI, infirmant ainsi définitivement la récurrence clinique chez 4 patients (patients 1, 7, 9 et 25). Chez le 5<sup>ème</sup> patient (patient 24), la récurrence était

encore cliniquement observée 13 mois plus tard, conduisant à la réalisation d'une nouvelle échographie-Doppler (groupe 2)

Les 9 (64%) autres échographies-Doppler, réalisées pour 8 autres patients (patients 8, 12, 15, 17, 19, 20, 23 et 24 (2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> ED)) retrouvaient en revanche une activité vasculaire au sein de l'HI, dont 5 HI (63%) étaient situés en région péri-oculaire, principalement (50%) de forme mixte. Les 3 (27%) autres HI étaient également situés sur le visage, et de forme profonde pour 2 d'entre eux. Parmi ces 8 patients, 5 reprenaient un traitement (2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique : pour les patients 8, 12, 19, 23 et 24). Pour les patients 15 et 17, la récurrence était confirmée échographiquement mais de faible intensité. Le médecin décidait de ne pas reprendre le traitement en raison du faible pronostic péjoratif engendré par la récurrence de l'HI et d'un rapport bénéfice / risque en défaveur d'une reprise de traitement, au regard de l'indication AMM pour lequel le traitement avait été initialement prescrit. Pour le dernier patient (patient 20), une activité vasculaire était retrouvée à l'échographie-Doppler (réalisée dans des conditions difficiles avec un enfant bougeant beaucoup). Cependant, la récurrence était cliniquement infirmée avec le suivi clinique du patient à court et moyen terme.

### **3. Contribution apportée par l'échographie-Doppler à la bonne décision thérapeutique**

Au total, 38 (82%) décisions thérapeutiques étaient prises selon les conclusions justes, de l'échographie-Doppler (tableau 3).

Concernant les 8 autres échographies-Doppler, 3 (7%) échographies-Doppler présentaient une bonne efficacité diagnostique (= apportaient le bon résultat) mais la décision thérapeutique prise ne suivait pas les conclusions de l'échographie-Doppler. En effet, pour les patients 15 (2<sup>ème</sup> ED), 17 et 18, l'échographie-Doppler retrouvait une activité vasculaire résiduelle (de faible intensité) pour des HI pour lesquels une récurrence était cliniquement suspectée puis confirmée avec le suivi clinique du patient. La récurrence étant cependant peu importante et en raison du faible pronostic péjoratif engendré par la récurrence de l'HI et d'un rapport bénéfice / risque non favorable d'une reprise de traitement, au regard de l'indication AMM pour lequel le traitement avait été initialement prescrit, le traitement n'était pas repris.

Pour les 5 (11%) autres échographies-Doppler (réalisées pour les patients 12 1<sup>ère</sup> ED), 15 (1<sup>ère</sup> ED), 20 et 24 (1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> ED)), les conclusions de l'échographie-Doppler n'apportaient pas la bonne réponse diagnostique (« il y a une activité vasculaire » ou « il n'y a pas d'activité vasculaire ») au regard du suivi clinique du patient. En effet, pour les patients 12, 15 et 24, l'échographie-Doppler ne retrouvait pas d'activité vasculaire résiduelle alors que le suivi clinique de l'enfant dans les mois suivant l'échographie permettait de conclure sur la récurrence de l'HI = « faux négatifs ». Pour le patient 20, une activité vasculaire était retrouvée à l'échographie-Doppler (réalisée dans des conditions difficiles avec un enfant bougeant beaucoup). Cependant, la récurrence était cliniquement infirmée avec le suivi clinique du patient à court et moyen terme = « faux positif ». Les informations cliniques et échographiques de ces 4 patients sont détaillées ci-dessous.

- Patient 12

Il s'agissait d'un patient pour lequel le traitement par propranolol oral avait été introduit tardivement, à l'âge de 14 mois, pour un HI mixte du front latéralisé à droite, entraînant un risque de déformation des reliefs et cicatrices permanentes. Une échographie-Doppler avait été réalisée (groupe 1) à l'âge de 26 mois. L'examen retrouvait un HI en phase de régression avec la persistance d'un HI peu vascularisé, dont la composante tissulaire (reliquat fibro-adipeux) était prédominante. Le traitement était alors arrêté à l'âge de 28 mois. 2 mois plus tard, une récurrence était cliniquement suspectée, et confirmée à l'échographie-Doppler : il existait à nouveau une ré-augmentation de la densité vasculaire (mixte, artérielle et veineuse). Les vitesses maximales systoliques artérielles restaient toutefois basses, à 17 cm/sec avec un indice de résistance à 0.55. L'activité vasculaire était donc présente mais les débits restaient faibles. Le traitement était alors repris après discussion avec les parents, très demandeurs. (Photographies du patient 1 en annexe).

- Patiente 15

Cette patiente posait le problème d'un HI profond du canthus interne de l'œil gauche. Le traitement avait été introduit à l'âge de 4 mois, puis arrêté après une échographie-Doppler (groupe 1) ne retrouvant plus de vascularisation ou de lésions profondes de cet HI. L'examen était cependant de réalisation très difficile en raison des mouvements de l'enfant et il était difficile d'exclure un mauvais positionnement

de la sonde et d'affirmer avec certitude l'absence totale de vascularisation dans la zone d'intérêt. La patiente récidivait cliniquement à l'âge de 2 ans (soit 3 mois après l'arrêt du traitement) avec la réapparition d'une voussure bleutée du canthus interne. Une nouvelle échographie-Doppler était réalisée et retrouvait une hyper-vascularisation en regard du canthus interne de l'œil gauche avec des vaisseaux artériels afférents et des veines parallèles efférentes. A ce niveau, les vitesses maximales systoliques en artériel étaient à 12 cm/sec, avec une diastolique à 5.7 cm/sec et un indice de résistance de 0.55. Devant la faible cinétique de récurrence de l'HI, le traitement n'était cependant pas repris pour cette patiente. (Photographies du patient 2 en annexe)

- Patiente 20

Cette patiente présentait un HI profond de la joue gauche, traité par propranolol oral à partir de l'âge de 6 mois et jusqu'à l'âge de 16.5 mois. 3 mois après l'arrêt du traitement, une récurrence clinique était suspectée et une échographie-Doppler réalisée (groupe 2). L'examen était de réalisation très difficile avec un enfant qui bougeait beaucoup et refusait le passage de la sonde. Il était mis en évidence une masse effectivement profonde de la joue gauche, avec un aspect hétérogène à prédominance hypo-échogène. La lésion était hyper-vascularisée mais il était impossible de calculer un indice de résistance dans le contexte de réalisation de l'échographie. Le suivi clinique semblait infirmer la récurrence et mettait en évidence une lésion sous-cutanée avec quelques télangiectasies en surface, souple, dont les proportions calculées restaient identiques aux évaluations précédentes. L'HI ne grossissait pas dans les mois suivant l'échographie-Doppler. Aucun traitement n'était repris.

- Patiente 24

Il s'agissait d'une patiente présentant un HI mixte en regard de la mandibule inférieure gauche, proche de la loge parotidienne, traitée de l'âge de 8 mois jusqu'à l'âge de 15 mois. Un mois après l'arrêt du traitement, une récurrence était suspectée. L'échographie-Doppler (groupe 2) retrouvait une masse plutôt hyperéchogène, bien limitée, avec un IR calculé à 0.8. Le traitement n'était repris. Néanmoins, devant une augmentation significative de volume 13 mois plus tard, une nouvelle échographie-Doppler (groupe 2) était réalisée à l'âge de 29 mois. Celle-ci retrouvait une lésion

bien délimitée, avec un aspect d'hyper-vascularisation artérielle et veineuse. L'augmentation de la densité vasculaire était toujours importante avec des flux artériels systolo-diastoliques dont les vitesses n'excédaient pas 30 cm/s et l'indice de résistance restait bas. Le traitement était alors repris (2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique) avec une bonne efficacité thérapeutique. A l'âge de 35 mois, une 3<sup>ème</sup> échographie-Doppler (groupe 1) était réalisée avant arrêt du traitement afin de mesurer l'activité vasculaire résiduelle. Celle-ci mettait principalement en évidence un résidu fibro-adipeux, très faiblement vascularisé. L'hyper-vascularisation artério-veineuse qui avait été mis en évidence 6 mois plus tôt n'était pas retrouvée et le traitement était donc arrêté. Néanmoins, 5 mois plus tard, une nouvelle récurrence était cliniquement observée et à nouveau confirmée par échographie-Doppler (groupe 2) : la composante sous-cutanée était à nouveau active, avec une augmentation très nette de la densité vasculaire et une arborisation artérielle et veineuse. Les vitesses maximales systoliques mesurées au niveau de l'artère afférente étaient à 127 cm/sec pour des diastoliques à 40 cm/sec et un indice de résistance à 0.68. En raison de la localisation de l'HI, le traitement n'était cependant pas repris. (Photographies patient 3 en Annexe)

#### **4. Efficacité diagnostique de l'échographie-Doppler**

Au total, 41 (89%) échographies-Doppler confirmaient leur bonne efficacité diagnostique c'est-à-dire qu'elles apportaient la bonne réponse diagnostique (« il y a une activité vasculaire » ou « il n'y a pas d'activité vasculaire ») au regard du suivi clinique du patient (tableau 3). Les 5 échographies-Doppler n'apportant pas la bonne information correspondaient aux 3 patients « faux négatifs » (4 ED) et au patient « faux positif », précédemment décrits.

De plus, 18 (60%) enfants ne nécessitaient qu'une seule échographie-Doppler, contributive pour la bonne décision thérapeutique finale, sans nécessité de contrôle ultérieur.

Patient	Localisation HI	Forme HI	Age à l'ED (mois)	ED de réalisation difficile	Groupe	Ligne de traitement	AV à l'ED	Traitement	Décision thérapeutique juste et suivant les conclusions de l'ED	HI en cours de prolifération (suivi clinique)	Efficacité diagnostique de l'ED
1	œil	mixte	25	0	1	2	1	1	1	1	1
			37	0	2	-	0	0	1	0	1
2	œil	profond	17	0	1	1	1	1	1	1	1
			24	0	1	1	1	1	1	1	1
3	autre	mixte	11	0	1	1	0	0	1	0	1
4	autre	mixte	14	0	1	1	0	0	1	0	1
5	œil	profond	24	0	1	1	1	1	1	1	1
6	lèvre	mixte	30	0	1	2	1	1	1	1	1
7	nez	profond	28	0	2	-	0	0	1	0	1
8	œil	mixte	20	0	2	-	1	1	1	1	1
			27	0	1	2	1	1	1	1	1
			35	0	1	2	1	1	1	1	1
9	autre	mixte	22	1	2	-	0	0	1	0	1
10	autre	mixte	16	0	1	1	0	0	1	0	1
11	œil	profond	21	0	1	1	0	0	1	0	1
12	autre	mixte	26	0	1	1	0	0	0	1	0
			29	0	2	-	1	1	1	1	1
			34	0	1	2	1	1	1	1	1
13	autre	mixte	19	0	1	1	1	1	1	1	1
14	œil	mixte	13	0	1	1	0	0	1	0	1
15	œil	mixte	15	1	1	1	0	0	0	1	0
			33	0	2	-	1	0	0	1	1
16	œil	mixte	25	0	1	1	0	0	1	0	1
17	œil	mixte	16	0	2	-	1	0	0	1	1
18	autre	mixte	49	0	1	1	1	0	0	1	1
19	œil	mixte	13	1	1	1	1	1	1	1	1
			16	1	1	1	1	1	1	1	1
			50	0	2	-	1	1	1	1	1
			58	0	1	2	1	1	1	1	1
			62	0	1	2	0	0	1	0	1
20	autre	profond	20	1	2	-	1	0	0	0	0
21	nez	profond	13	0	1	1	0	0	1	0	1
22	bras	mixte	9	0	1	1	0	0	1	0	1
23	œil	profond	16	0	2	-	1	1	1	1	1
			22	0	1	2	0	0	1	0	1
24	autre	mixte	16	1	2	-	0	0	0	1	0
			29	0	2	-	1	1	1	1	1
			35	0	1	2	0	0	0	1	0
			40	0	2	-	1	0	0	1	1
25	œil	superficiel	16	1	2	-	0	0	1	0	1
26	œil	mixte	24	0	1	2	0	0	1	0	1
27	nez	mixte	18	0	1	1	0	0	1	0	1
28	œil	profond	21	0	1	1	0	0	1	0	1
29	œil	mixte	23	0	1	1	1	1	1	1	1
			30	0	1	1	1	1	1	1	1
30	œil	mixte	24	0	1	1	0	0	1	0	1

Légende : 1 : positif ; 0 : négatif

Tab. 3 : Tableau récapitulatif des 46 échographies

## 5. Evaluation de la valeur diagnostique de l'échographie-Doppler au Centre de Référence des maladies et syndromes cutanés complexes et rares d'origine génétique: Se, Sp, RV+, RV-, VPP et VPN

Ci-après, la table de contingence de l'échographie-Doppler en tant que test diagnostique de l'activité vasculaire résiduelle des HI en période présumée de fin de prolifération (selon le suivi clinique) :

		Statut de prolifération de l'HI en période présumée de fin de prolifération (suivi clinique)	
		« HI dont la phase de prolifération est toujours en cours »	« HI dont la phase de prolifération est terminée »
Echographies-Doppler	Test positif (P) « Présence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI »	a = 23 VP (Vrais P)	b = 1 FP (Faux P)
	Test négatif (N) « Absence d'une activité vasculaire résiduelle au sein de l'HI »	c = 4 FN (Faux N)	d = 18 VN (Vrais N)

Tab.4 : Table de contingence

Le calcul des différents indices informationnels de l'échographie-Doppler en tant que test diagnostique de l'activité vasculaire résiduelle des HI en période présumée de fin de prolifération permettaient de déterminer :

- La sensibilité Se de l'ED était de 85%.
- La spécificité Sp de 95%.
- Le rapport de vraisemblance positif RV+ était de 17.
- Le rapport de vraisemblance négatif RV- était de 0,16.

L'apport diagnostique de l'ED en tant que test diagnostique de l'activité vasculaire résiduelle des HI en période présumée de fin de prolifération était donc calculé par les rapports de vraisemblance comme fort à très fort.

Pour une prévalence de 0,59 (59% d'HI en phase de prolifération dans notre population au moment de la réalisation de l'échographie-Doppler) :

- La valeur prédictive positive VPP était de 0,96.
- La valeur prédictive négative VPN de 0,82.

La probabilité (pré-test) d'avoir un HI dont la phase de prolifération est encore en cours lorsque l'ED a conclu à la présence d'une activité vasculaire était de 0.96 ; la probabilité d'avoir un HI dont la phase de prolifération est terminée lorsque l'ED a conclu à l'absence d'une activité vasculaire de 0.82.

## IV. Discussion

Notre étude est la première étude à évaluer la contribution apportée par l'échographie-Doppler dans la prise en charge thérapeutique des HI, dans la période d'arrêt du traitement par propranolol oral.

Dans la littérature, une seule étude (68) traitait de l'échographie-doppler dans la prise en charge thérapeutique des HI. Il s'agissait d'une étude prospective de 31 cas évaluant l'intérêt de l'échographie-Doppler en tant que technique permettant l'évaluation de l'efficacité du traitement, par comparaison avant – après, de différents critères mesurés à l'échographie tels que la taille de l'HI, son épaisseur, les vitesses maximales systolique et télé-diastolique du flux sanguin dans les vaisseaux de l'HI, l'indice de résistance des vaisseaux, la présence ou l'absence d'un flux résistif..., et ceci au décours de 3 temps d'évaluation : avant le traitement, 3 mois après l'introduction du traitement puis en fin de traitement par propranolol oral. Les auteurs concluaient que la croissance de l'hémangiome est parallèle à la vitesse du flux sanguin. Ils déterminaient également que la taille de l'HI, son épaisseur, la densité vasculaire, la vitesse du flux sanguin (artérielle et veineuse) étaient significativement diminués après le traitement versus *baseline*. L'indice de résistance était quant à lui significativement plus élevé. Dans cette étude, les enfants n'étaient pas suivis après l'arrêt de leur traitement. Aucune donnée n'était donc disponible concernant les récurrences d'HI et les critères échographiques retrouvés au sein des HI après la fin d'un traitement par propranolol oral.

Notre étude présente des limites : il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur données médicales recueillies au décours du suivi clinique des patients, incluant un faible nombre de patients, sans schéma standardisé pour le traitement et le suivi de l'enfant après traitement. Néanmoins, nous avons pu mettre en évidence différents résultats. Des études ultérieures prospectives, portant sur un plus grand nombre de patients pourraient permettre de les confirmer et les approfondir.

Dans notre étude, les HI avec composante profonde étaient fortement représentés : 97% (dont 70% de forme mixte, 27% de forme profonde) par rapport

aux données de la littérature : 50% d'HI avec composante profonde, dont 35% de forme mixte et 15% de forme profonde. De même, les HI inclus étaient très préférentiellement localisés au niveau de la tête (97%) et l'indication de traitement principale concernait un risque fonctionnel engendré par la présence de l'HI (53% vs. 41.5% selon les données d'étude « en vie réelle post-commercialisation » menée en France et Allemagne par le laboratoire titulaire de la commercialisation – données en cours de publication). Le sex ratio (4 :1) était en revanche représentatif de la population générale des HI.

Dans la très grande majorité des 272 HI suivis et traités entre juin 2009 et Janvier 2018, au sein du centre de référence des maladies et syndromes cutanés complexes et rares d'origine génétique de Toulouse, l'examen clinique suffisait à la décision d'arrêt thérapeutique. En effet, seuls 30 HI (11%) nécessitaient une échographie-Doppler afin d'aider le clinicien dans sa décision d'arrêt ou de poursuite du traitement.

Selon la cohorte d'HI inclus dans cette étude (53% HI de localisation périoculaire, traités pour prévenir ou corriger un risque fonctionnel), une échographie-Doppler semblait particulièrement nécessaire pour les HI nécessitant une stratégie thérapeutique plus précautionneuse car il s'agissait d'HI à risque de complication (HI du visage, principalement de localisation péri-oculaire, et engendrant un risque fonctionnel).

De plus, dans notre population comportant 97% d'HI avec composante profonde, 62,5% des HI traités chez des enfants de plus de  $\geq 24$ mois (groupe 1) présentaient toujours une activité vasculaire. De même, une récurrence clinique de l'HI était suspectée à l'âge médian [min - max] de 24.5 [16 - 50] mois et confirmée échographiquement (groupe 2) chez 33% des enfants de cette cohorte.

Selon nous, l'échographie présente donc un intérêt majeur et apporte une contribution forte, complémentaire au suivi clinique pour les HI :

- De localisation à enjeu thérapeutique, c'est-à-dire qu'une reprise de volume de la lésion à l'arrêt du traitement pourrait être dommageable pour l'enfant (région péri-oculaire),
- Avec une composante sous cutanée (HI mixte ou profond), connue pour avoir une phase de prolifération prolongée dans le temps (6).

Les indices informationnels de l'échographie-doppler calculés dans notre étude mettaient en évidence une valeur diagnostique forte de cette imagerie, réalisée en période présumée de fin de prolifération des HI. La sensibilité et la spécificité de l'échographie-doppler étaient très bonnes, respectivement de 85% et 95%. En d'autres termes, l'échographie-Doppler permettait ainsi mettre en évidence une activité vasculaire résiduelle chez 85% des patients pour lesquels le suivi clinique laisser suspecter une période de prolifération toujours en cours au moment de la réalisation de l'imagerie. Et l'échographie-Doppler ne détectait pas d'activité vasculaire résiduelle chez 95% des patients pour lesquels le suivi clinique laisser penser que la période de prolifération était terminée. De même, les probabilités prédictives positive et négative étaient très bonnes, respectivement de 0,96 et 0,82. Ainsi, la probabilité d'avoir un HI dont la phase de prolifération est encore en cours lorsque l'échographie-doppler a conclu à la présence d'une activité vasculaire était de 0.96 ; la probabilité d'avoir un HI dont la phase de prolifération est terminée lorsque l'échographie-doppler a conclu à l'absence d'une activité vasculaire de 0.82. Enfin, les rapports de vraisemblance positif (17) et négatif (0.16), souvent préférés aux valeurs prédictives, car indépendants de la prévalence de la maladie, confirmaient un apport diagnostique fort à très fort de l'échographie-Doppler.

La détermination de ces différents indices informationnels repose sur la dichotomie des résultats donnés par l'échographie-Doppler (activité vasculaire absente / activité vasculaire présente), confrontés aux résultats donnés par l'examen de référence (à savoir le suivi clinique des enfants) pour déterminer le statut de la phase de prolifération de l'HI (terminé ou encore en cours). Dans le cas des enfants ayant terminé leur traitement et chez lesquels une récurrence est suspectée, l'avis du clinicien quant à la prolifération de l'HI est plus aisé qu'en cours de traitement. En effet, une évolution favorable sous traitement laisse présager d'une prolifération encore en cours mais celle-ci est parfois difficile à déterminer cliniquement. Cette méthode peut donc présenter des limites. Néanmoins, l'efficacité diagnostique de l'échographie-Doppler établie dans cette étude rétrospective, avec des données de suivi médical à long terme des enfants (et le suivi des récurrences après traitement), était très bonne (89%), ce qui laisse sous-entendre que les valeurs déterminées pour les indices informationnels reflétaient correctement les performances diagnostiques de l'échographie-Doppler.

L'échographie-Doppler réalisée en période présumée de fin de prolifération des HI présentait ainsi une très bonne efficacité diagnostique (89%) et 82% des décisions thérapeutiques (arrêt / pour suite / reprise de traitement) étaient réalisées selon les conclusions, justes, de l'échographie-doppler. Pour 7% échographies-Doppler, l'échographie-Doppler retrouvaient une activité vasculaire résiduelle (de faible intensité) pour des HI pour lesquels une récurrence était cliniquement suspectée puis confirmée avec le suivi clinique du patient. La récurrence étant cependant peu importante et en raison du faible pronostic péjoratif engendré par la récurrence de l'HI et d'un rapport bénéfice / risque non favorable d'une reprise de traitement, au regard de l'indication AMM pour lequel le traitement avait été initialement prescrit, le traitement n'était pas repris. La question se pose donc pour ces patients de l'utilité de l'indication à la réalisation de l'examen échographique si la décision thérapeutique finale peut être prise sans ses conclusions.

Enfin, concernant les 11% d'échographies-doppler n'apportant pas la bonne information quant à la présence d'une activité résiduelle au sein de l'hémangiome, plusieurs hypothèses peuvent être formulées :

- Une échographie-doppler de repérage de la lésion en début de traitement aurait-elle été nécessaire, notamment pour les formes profondes ? En effet, celle-ci constituerait une « référence échographique » pour les mesures à réaliser et permettrait de valider le bon positionnement de la sonde : l'échographie est en effet parfois réalisée dans des localisations difficiles d'accès (comme la région péri-oculaire), possiblement avec des enfants bougeant beaucoup et refusant l'examen, et dans le cas d'HI en fin de traitement pour lesquels la lésion est difficile à repérer cliniquement, particulièrement pour les formes profondes.

Dans notre étude, les 4 échographies-doppler ayant conclu à l'absence d'activité vasculaire dans le cas d'un HI dont la récurrence a été cliniquement confirmée par la suite avec le suivi du patient, étaient de réalisation difficile, ou concernaient un hémangiome de

forme profonde difficilement visualisable, ou dans une localisation difficile d'accès.

- Est-il possible que certains vaisseaux n'aient pas pu être bien visualisés lors de l'examen échographique en raison de leur profondeur ou de leur localisation par rapport aux autres structures situées dans cette zone anatomique (glande parotidienne/ amas graisseux) ? Cela pourrait être le cas de la patiente n°24 qui a réalisé 2 échographies-doppler ne mettant pas en évidence d'activité vasculaire dans le cas d'un HI récidivant.
- Peut-on également imaginer que les paramètres vasculaires étudiés puissent être modifiés sous traitement bêtabloquant, de par leur effet vasoconstricteur (cas des 3 enfants concernés par des échographies-doppler « faussement négatives » sous traitement, et pour lesquels la prolifération de l'HI était échographiquement observée dans les suites de l'arrêt de traitement) ?
- Enfin, existe-t-il des valeurs seuil, pour l'indice de résistance, par exemple permettant de classer plus directement les HI comme présentant une activité vasculaire ou non ?

En effet, il n'existe pas de données de la littérature cherchant à définir un seuil d'IR pour déterminer un HI comme en cours de prolifération ou ayant terminé sa phase de prolifération. Ainsi, par expérience, les échographistes classent les HI comme « en cours de prolifération », ou « en phase de prolifération terminée » selon la valeur de l'indice de résistance et la présence d'un flux sanguin systolo-diastolique. Une étude diagnostique complémentaire avec études de variables quantitatives relatives aux données échographiques (IR, vitesses de flux...) menée chez un plus grand nombre de patients, pourrait par l'intermédiaire de l'étude de seuil d'IR, préciser la performance de l'échographie-Doppler.

## V. Conclusion

L'échographie-Doppler est un examen simple, peu couteux, non invasif, non irradiant qui présente une très bonne efficacité diagnostique, en complément de la clinique, pour déterminer la fin de la phase de prolifération vasculaire de l'HI et ainsi déterminer la conduite à tenir par rapport au traitement par propranolol oral : arrêt / poursuite / reprise du traitement, en période présumée de fin de prolifération de la lésion.

Son intérêt est majeur pour les HI dont la fin de période de prolifération est difficile à évaluer cliniquement (HI avec composante sous-cutanée). La réalisation d'une échographie-doppler permet ainsi de compléter le faisceau d'arguments à partir duquel le médecin pourra déterminer la conduite à tenir par rapport au traitement. Ce faisceau d'arguments réunit :

- L'examen clinique, avec évaluation de l'évolutivité de l'HI et de sa cinétique de re-progression (en cas de récurrence)
- L'âge de l'enfant,
- L'activité vasculaire retrouvée à l'échographie-Doppler,
- Le rapport bénéfice / risque du traitement, au regard de l'indication AMM pour lequel le traitement a été initialement prescrit.

Pr Juliette MAZEREUW-HAUTIER  
N° RPPS : 10002906101  
SERVICE DERMATOLOGIE  
Centre de Référence Maladies rares cutanées  
CHU de Toulouse - Hôpital Larrey  
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Ranguel

E. SERRANO

## VI. Bibliographie

1. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet Lond Engl*. 01 2017;390(10089):85-94.
2. 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.
3. Jacobs AH. Strawberry hemangiomas; the natural history of the untreated lesion. *Calif Med*. janv 1957;86(1):8-10.
4. Maclsaac ZM, Nayar HS, Gehris R, Mehta D, Geisler S, Grunwaldt LJ. Treatment for Infantile Hemangiomas: Selection Criteria, Safety, and Outcomes Using Oral Propranolol During the Early Phase of Propranolol Use for Hemangiomas. *J Craniofac Surg*. janv 2016;27(1):159-62.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, SECTION ON DERMATOLOGY, SECTION ON OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY, and SECTION ON PLASTIC SURGERY. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. oct 2015;136(4):e1060-1104.
9. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Barch TC, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest*. juill 2008;118(7):2592-9.
10. Mancini AJ, Smoller BR. Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *Am J Dermatopathol*. oct 1996;18(5):505-14.
11. 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.
12. 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.
13. López Gutiérrez JC, Avila LF, Sosa G, Patron M. Placental anomalies in children with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. août 2007;24(4):353-5.

14. López Gutiérrez JC, Avila LF, Sosa G, Patron M. Placental anomalies in children with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol.* août 2007;24(4):353-5.
15. 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.
16. Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood.* 15 févr 2004;103(4):1373-5.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol.* juill 2006;142(7):884-8.
21. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol.* juin 2004;50(6):875-82.
22. Perman MJ, Castelo-Soccio L, Jen M. Differential diagnosis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann.* août 2012;41(8):1-7.
23. Laroche JP, Blaise S, Becker F, Laaeng Massoni C, le groupe de travail de la SFMV (Malformations Vasculaires de la Société Française de Médecine Vasculaire), Nou-Howaldt M, et al. [Quality standards for ultrasonographic assessment of peripheral vascular malformations and vascular tumors. Report of the french society for vascular medicine. 2018 Update]. *J Med Vasc.* févr 2018;43(1):36-51.
24. International Society for the study of Vascular Anomalies. Classification for vascular anomalies. 2014.
25. 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.
26. 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):712-5, 715.e1.
27. 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.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. Rutter MJ. Congenital laryngeal anomalies. *Braz J Otorhinolaryngol*. déc 2014;80(6):533-9.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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):62-7; discussion 67-68.
36. 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.
37. 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.
38. 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):684-9, 689.e1.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, 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.

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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*. 2016;138(4).
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics.* août 2011;128(2):e259-266.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Shehata N, Powell J, Dubois J, Hatami A, Rousseau E, Ondrejchak S, et al. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatr Dermatol.* oct 2013;30(5):587-91.
63. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, Lucky AW, Adams DM, Cordisco MR, et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol.* déc 2008;144(12):1632-7.
64. C Grataloup-Oriez, A Charpentier. Principes et techniques de l'échographie-doppler. 2013. (Encyclopédie médico chirurgicale).
65. Bakhach S, Grenier N, Berge J, Léauté-Labrèze C, Chateil JF, Douws C, et al. [Color Doppler sonography of superficial capillary hemangiomas]. *J Radiol.* nov 2001;82(11):1613-9.
66. Chang L, Lv D, Yu Z, Ma G, Ying H, Qiu Y, et al. Infantile hemangioma: factors causing recurrence after propranolol treatment. *Pediatr Res.* janv 2018;83(1-1):175-82.
67. Bagazgoitia L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol.* déc 2011;28(6):658-62.
68. Shi H, Song H, Wang J, Xia L, Yang J, Shang Y, et al. Ultrasound in assessing the efficacy of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Ultrasound Med Biol.* nov 2014;40(11):2622-9.

## Annexes

### Annexe 1

Patient faux négatif 1



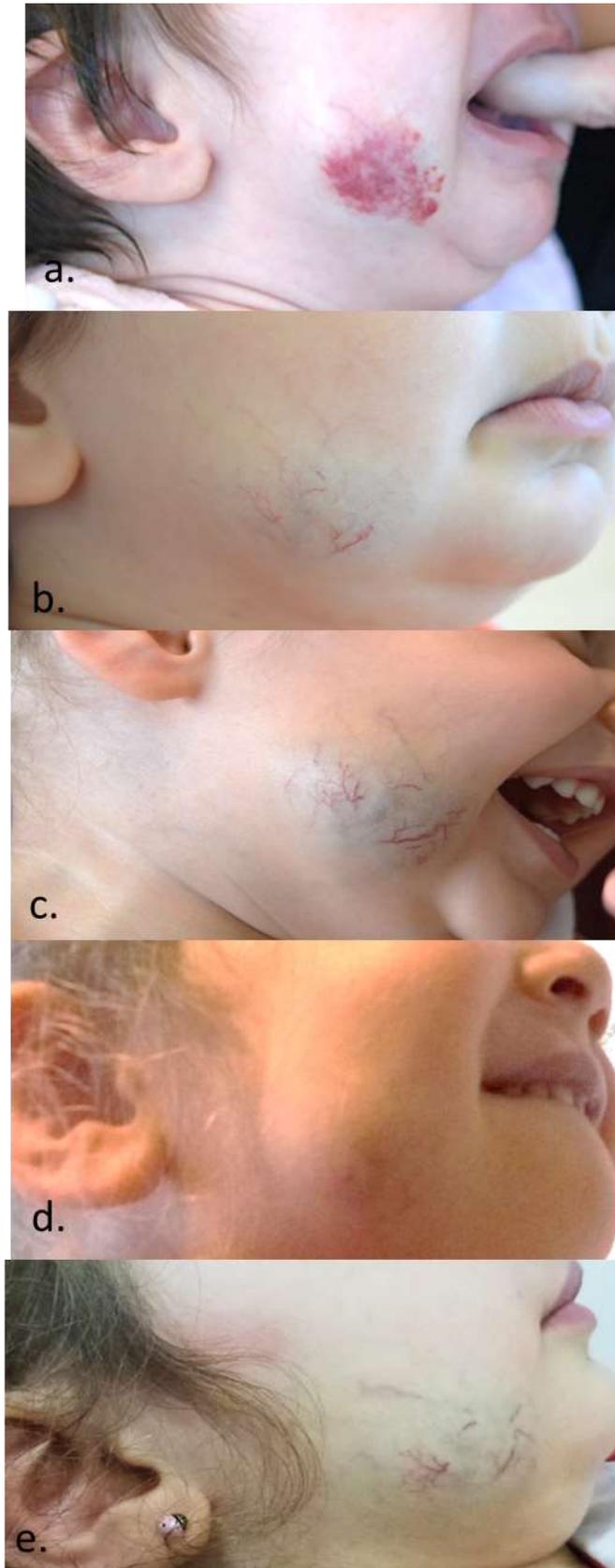
- a. Traitement à 14 mois
- b. Arrêt à 2 ans
- c. Récidive à 2 ans et demi

### Annexe 2

Patient faux négatif 2



- a. Traitement à 4 mois
- b. Arrêt à 1 an
- c. Récidive à 2 ans



**Annexe 3 : Patient faux négatif 3  
(HI mixte)**

- a. Introduction du traitement à 8 mois
- b. Arrêt du traitement à 16 mois
- c. Récidive à 16 mois, échographie avec activité vasculaire, reprise du traitement
- d. Arrêt du traitement à 35 mois après une échographie sans activité vasculaire
- e. Nouvelle récurrence à 40 mois objectivée par une activité vasculaire à l'échodoppler

## Annexe 4

Résumé de recherche accepté comme communication écrite (poster) au Congrès national « Journées dermatologiques de Paris 2018 ».



JDP2018/ABS-1501

### Apport de l'échographie-doppler dans la période d'arrêt du traitement par propranolol oral des hémangiomes infantiles

Clothilde Borjesson<sup>1</sup>, Julie Malloizel-Delanunay<sup>2</sup>, Juliette Mazereeuw-Hautier<sup>1</sup>, Isabelle Dreyfus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Médecine Vasculaire, Rangueil, Université Paul Sabatier CHU Toulouse, Toulouse, France

**Introduction:** Le propranolol oral (Pr) est le traitement de référence des hémangiomes infantiles (HI) compliqués. L'arrêt du Pr est envisagé à la fin de la période de croissance de l'HI mais celle-ci est parfois difficile à évaluer cliniquement. Une échographie-doppler (ED) peut alors être utile pour mesurer l'activité vasculaire (AV) résiduelle. L'objectif de cette étude était de préciser l'apport de l'ED dans la décision d'arrêt/poursuite/reprise du Pr.

**Matériel et Méthodes:** Etude rétrospective, observationnelle, monocentrique. Inclusion des HI traités par Pr entre 2009 et 2017, ayant eu une ED réalisée par un échographiste expert pour mesurer l'AV en période présumée de fin de croissance de l'HI. 2 situations distinctes étaient évaluées :

**Groupe 1:** ED réalisée en vue de l'arrêt du Pr (AV nulle: AV-0 ou non significative: AV-NS) ou de sa poursuite (AV significative: AV-S) ;

**Groupe 2:** ED réalisée après arrêt du Pr, lorsqu'une récurrence était cliniquement suspectée. La décision de reprise était basée à la fois sur la présence d'une AV-S et sur le pronostic de l'HI.

**Résultats:** Inclusion de 31 enfants

**Groupe 1:** 19 enfants, âge médian [min-max] : 17 [9-26] mois. 5 ED avec AV-S à poursuite Pr ; 14 ED avec AV-0 ou AV-NS à arrêt Pr. Après une médiane [min-max] de surveillance de 139 mois [15-206], 2/14 suspicions de récurrence, confirmées par l'ED :

\* 1 HI mixte (front) : AV-S très faible (ED précédente : AV-NS), Pr repris sur demande motivée de la famille

\* 1 HI profond (canthus interne) : AV-S (ED précédente : AV-0 dans le contexte d'une lésion non cliniquement visible, pour laquelle l'échographiste n'excluait pas un mauvais positionnement de sonde). Pr non repris.

**Groupe 2:** 12 enfants avec arrêt Pr à l'âge médian [min-max] de 16 [10 - 50] mois et récurrence clinique suspectée après une médiane [min-max] de surveillance de 25 mois [1-44]. AV-S pour 10 patients, reprise de Pr pour 7. L'arrêt de la 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique était réalisé après une nouvelle ED qui concluait à une AV-NS ou AV-0 pour ces 7 HI. Parmi ces 7 patients, 1 HI mixte (Fig1. mandibule) récidivait cliniquement sur la partie profonde 13 mois plus tard (âge : 29 mois). Après confirmation d'une AV à l'ED, reprise du Pr jusqu'à 36 mois et arrêt après une nouvelle ED concluait à une AV-0. Une 2<sup>ème</sup> récurrence clinique était observée à l'âge de 4 ans (à nouveau confirmée par ED). Le Pr n'était pas repris (faible pronostic péjoratif).

**Image:**





Fig 1c. M29



Fig 1d. M36



**Discussion:** A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude prospective (31 cas) avec réalisation d'une ED pour le suivi des HI sous Pr. Celle-ci n'évaluait pas les récives à distance. Dans notre étude, l'ED était contributive pour 28/31 patients. A noter 1 seul HI de comportement atypique, non expliqué par l'ED.

**Conclusion:** L'ED est un examen simple, peu couteux, non invasif, contributif dans 90% des cas à la décision de poursuite / arrêt / reprise du Pr.

**Conflits d'intérêts:** Aucun conflit à déclarer

**Mots-clés:** Echographie Doppler, Hémangiome infantile, thérapeutique

Ancien N° de soumission : JDP2018/ABS-1501  
Nouveau N° définitif : P130

Paris, le 16/09/2018

Clothilde Borjesson

Cher (e) Collègue, Cher (e) Ami (e),

Le résumé (référence de soumission N° **JDP2018/ABS-1501**) que vous avez soumis pour présentation aux JOURNEES DERMATOLOGIQUES DE PARIS 2018 a été jugé de façon anonyme par le Comité de Sélection du congrès (2 lecteurs indépendants et une réunion plénière du Jury).

La décision finale a été **d'accepter** votre résumé **Apport de l'échographie-doppler dans la période d'arrêt du traitement par propranolol oral des hémangiomes infantiles** comme communication **POSTER** sous le N° de référence définitif : **P130**.

Le numéro de votre poster sera indiqué dans le programme définitif des JDP 2018 et votre abstract sera publié sous ce même numéro dans les annales de dermatologie.

Veillez noter que **chaque poster devra également être décliné en e-poster** (version électronique du poster).  
**Vous trouverez les consignes pour la préparation de ce e-poster sur ce site.**

**Vous voudrez bien dater et signer ce courrier d'acceptation de présentation et nous le retourner par fax ou e-mail dans les meilleurs délais.**

Nous vous félicitons pour votre travail et vous prions de croire, Cher (e) Collègue, Cher (e) Ami (e), à l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

---

## Apport de l'échographie-Doppler dans la période d'arrêt du traitement par propranolol oral pour les hémangiomes infantiles

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**Introduction** : Le propranolol oral (Pr) est le traitement de référence des hémangiomes infantiles (HI) compliqués. L'arrêt du Pr est envisagé à la fin de la période de croissance de l'HI mais celle-ci est parfois difficile à évaluer cliniquement. Une échographie-Doppler (ED) peut alors être utile pour mesurer l'activité vasculaire (AV) résiduelle.

**Objectif** : Evaluer l'efficacité diagnostique de l'ED, pratiquée en période présumée de fin de prolifération de l'HI

**Méthode** : Etude rétrospective, observationnelle, monocentrique. Inclusion des HI traités par Pr entre 2009 et 2017, ayant eu une ED réalisée par un échographiste expert pour mesurer l'AV en période présumée de fin de croissance de l'HI. 2 situations distinctes étaient évaluées :

*Groupe 1* : ED réalisée en vue de l'arrêt du Pr

*Groupe 2* : ED réalisée après arrêt du Pr en cas de doute sur une récurrence clinique

**Résultats** : Inclusion de 30 enfants ayant réalisé 46 échographies. 24 retrouvaient une activité vasculaire résiduelle chez des enfants porteur cliniquement d'un HI actif, 24 ne retrouvaient pas d'activité vasculaire résiduelle et un HI non actif chez des patients porteurs d'HI involués (la période de surveillance a permis d'exclure les récurrences). 4 échographies étaient faussement négatives. La sensibilité retrouvée était de 85%, la spécificité est de 95%. L'efficacité diagnostique globale de 89%. La contribution apportée à la décision thérapeutique de 82%.

**Discussion et conclusion** : A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude prospective (31 cas) avec réalisation d'une ED pour le suivi des HI sous Pr. Celle-ci n'évaluait pas les récurrences à distance. Dans notre étude, L'ED a une très bonne efficacité diagnostique (89%). L'ED est un examen simple, peu coûteux, non invasif, majoritairement contributif à la décision de poursuite / arrêt / reprise du Pr pour les HI traités, avec doute sur la fin de période de croissance.

---

TITRE EN ANGLAIS: Contribution of Doppler Ultrasound in the therapeutic decision of stopping propranolol in infantile hemangioma.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique dermatovénéréologie

---

MOTS-CLÉS : Hémangiome Infantile, Propranolol oral, Echographie-Doppler

---

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