



Résultats de l'association des bêta-bloquants oraux et topiques dans le traitement de L'hémangiome orbito-palpébral géant du nourrisson: à propos d'un cas

Results of the combination of oral and topical beta - blockers in the treatment of giant orbito - palpebral hemangioma of the infant: a case report

H.Boutahar, S .Chariba, L.ayyadi , A.Ouadfel , A.Mekkaoui, M.Salhi , A.maadane , R.Sekhsoukh
Service d'ophtalmologie CHU Mohammed VI OUJDA

Correspondance: Hajar BOUTAHAR ; Email :hajar7boutahar@gmail.com

Résumé

But : nous rapportons à travers un cas d'hémangiome capillaire palpébral et orbitaire géant les résultats de l'usage de bêta-bloquants par voie orale et topique dans la prise en charge de cette pathologie. **Observation :** Il s'agissait d'une fillette de 2 mois qui présentait un hémangiome palpébral et orbitaire volumineux de l'œil gauche à l'origine d'une obstruction de l'axe visuel. Un traitement combiné de β bloquant par voie orale et topique a permis la régression de l'hémangiome et le dégagement de l'axe visuel.

Discussion : l'hémangiome capillaire est la tumeur vasculaire la plus fréquente chez l'enfant qui évolue généralement vers la régression spontanée. Le traitement n'est pas systématique au cours de cette pathologie. Cependant, la survenue de complications à type d'amblyopie, de strabisme, d'exposition cornéenne, de compression du nerf optique ou des malformations de l'orbite osseuse impose une prise en charge rigoureuse et adaptée. Les bêtabloquants engendrent une vasoconstriction des vaisseaux anormaux, une inhibition de la production des facteurs pro angiogéniques ainsi qu'une stimulation de l'apoptose des cellules endothéliales. Ils sont efficaces pendant la période d'involution de l'hémangiome contrairement aux corticoïdes qui ne sont actifs que pendant la période proliférative, ce qui justifie notre choix thérapeutique.

Conclusion : Les bêtabloquants par voie orale ont prouvés leurs efficacité dans le traitement des formes sévères et étendues des hémangiomes orbito-palpébraux ainsi que les résultats de la combinaison ont montrés une valeur ajoutée des bêtabloquants topiques avec des effets indésirables rarement notés .

Mots clés : Hémangiome capillaire, paupière , orbite ,Amblyopie, Bêtabloquants

Abstract

Purpose: We discuss through a case report the results of using oral and topical beta blockers to treat a voluminous cutaneous and orbital capillary hemangioma.

Observation: We report the case of a 2-month-old girl who had a large cutaneous and orbital capillary hemangioma of the left eye causing obstruction of the visual axis. Oral and topical beta-blockers induced hemangioma regression.

Discussion: Capillary hemangioma is the most common vascular tumor in children that usually regresses spontaneously. When complications such as amblyopia, strabismus, corneal exposure, optic nerve compression or malformations of the bony orbit occur; a rigorous management becomes compulsory. Beta-blockers generate abnormal vessels vasoconstriction, inhibition of the production of angiogenic factors and stimulation of endothelial cell apoptosis. They are effective during the involution of the hemangioma, unlike steroids which are active only during the proliferative period, which justifies our therapeutic choice.

Conclusion: Oral beta-blockers have been shown to be effective in the treatment of severe and extensive forms of orbito-palpebral hemangiomas, and the results of the combination have shown added value of topical beta-blockers with rarely noted adverse effects.

Keywords : Capillary hemangioma, Eyelid , Orbit ,Amblyopia, Beta-blockers

Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs vasculaires bénignes d'origine endothéliale, surviennent chez 4 à 10 % des nourrissons de moins d'un an. Ils sont généralement de petite taille à la naissance et augmente rapidement au cours des premiers mois de vie du nouveau-né, éventuellement se rétrécissant lentement avec le temps. Bien que leur présence au cours de la période cruciale du développement de la fonction visuelle impose une prise en charge rapide et adaptée. Ainsi, les indications du traitement sont la menace de la fonction visuelle par amblyopie et le préjudice esthétique [1]. Les options thérapeutiques incluent les corticostéroïdes, laser à colorant pulsé, imiquimod topique, bêta-bloquants, et chirurgie. Les β -bloquants oraux sont désormais considérés le pilier du traitement des hémangiomes péri-orbitaux, mais ne font toujours pas l'objet d'un consensus sur leur administration et leur surveillance. La forme topique ou des bêta-bloquants plus sélectifs peuvent être la so-

lution pour minimiser les effets secondaires[2]. Nous rapportons le cas d'un hémangiome orbito-palpébrale géant chez un nouveau-né et nous discutons les différentes approches thérapeutiques.

OBSERVATION

Une fillette de 2 mois nous a été adressée pour prise en charge d'une tuméfaction rapidement évolutive de la paupière supérieure gauche débutant par une macule érythémateuse de 10 mm au niveau du front à l'âge de 15 jours. L'interrogatoire ne trouve aucun antécédent familial ou personnel à l'exception d'une consanguinité 2eme degré. Un examen ophtalmologique complet a été réalisé montrant un placard érythémateux bien limité surface mamelonné et consistance élastique de couleur rouge framboise, large, diffuse, de siège métamérique (suivant le trajet du nerf V3) infiltrant la paupière supérieure de l'œil gauche et la moitié gauche de la région frontale et temporale



Figure 1: Aspect initial de l'hémangiome capillaire palpébral supérieur gauche de coloration rouge framboise, volumineux obstruant l'axe visuel.

et faisant une taille de 10X7,5 cm sur le grand axe, et deux petites plaques au niveau de la joue gauche qui s'effacent partiellement à la vitre pression. Cette tumeur entraînait une occlusion palpébrale totale (Figure 1) rendant le reste de l'examen ophtalmologique inaccessible. L'examen de l'œil Adelphe est sans particularité et le reste de l'examen somatique est sans anomalie.

Un angioscanner par manque de moyens a été réalisé en urgence et a révélé une formation vasculaire fronto-palpébrale gauche avec extension extra conique endo-orbitaire homolatérale orbitaire gauche. (Figure 2). Le diagnostic d'hémangiome capillaire orbito-palpébral a été retenu. Un bilan cardiovasculaire

a été pratiqué et la patiente a été hospitalisée en dermatologie et a été mise sous bêtabloquant «propranolol» à raison de 1mg/kg/j pendant 14 jour sous monitoring en réanimation pendant 48h puis à dose de 2m/kg/j sous surveillance stricte puis une introduction de timolol collyre 0,5 % une application cutanée 10 gouttes x 2 /j sur hémangiome. Nous avons contrôlé localement, l'aspect de la tumeur, sa taille, sa coloration, l'ouverture de la fente palpébrale et sur le plan général, nous avons recherché les effets secondaires liés au traitement. L'évolution a été marquée par une amélioration clinique à partir de la première semaine de traitement. En effet, à 10 mois de traitement, nous avons obtenu une réduction du volume tumorale, un éclaircissement de sa coloration et une

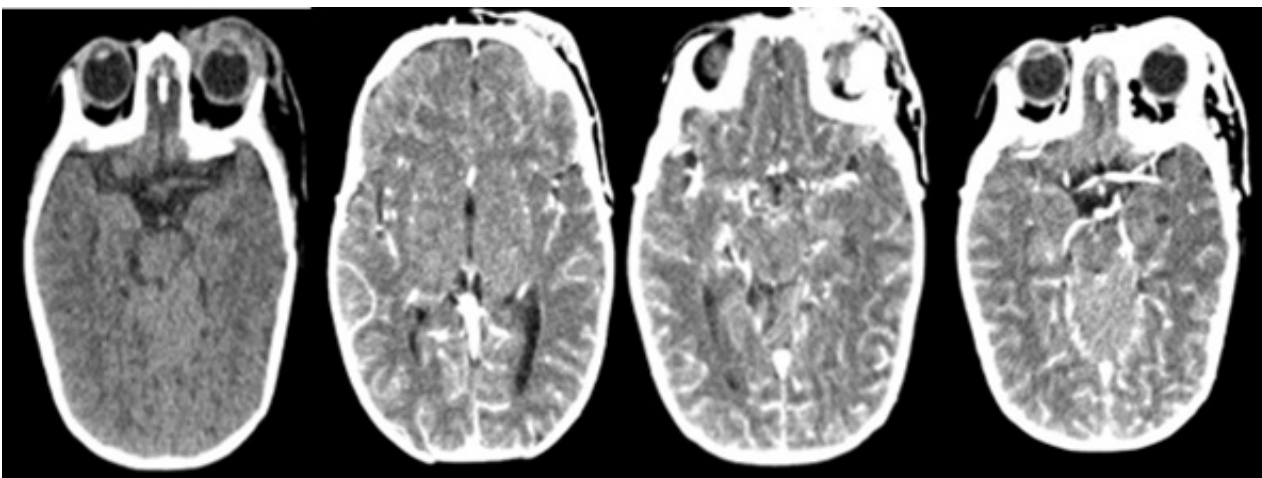


Figure 2 : scanner céphalique sans injection (a) Angioscanner cérébral (b,c) aspect de l'hémangiome orbitaire et de la région fronto-temporale : Formation vasculaire fronto-palpébrale gauche avec extension extra conique endo-orbitaire homolatérale d'allure vasculaire en rapport avec un hémangiome

Figure 3: Evolution de l'hémangiome capillaire sous bêta-bloquant. (a,b) : aspect à 5 mois et 8 de traitement, (c,d) : aspect après 10 mois de traitement. (N.B : la patiente a été perdue de vue pendant 5 mois elle a été sous dosé)

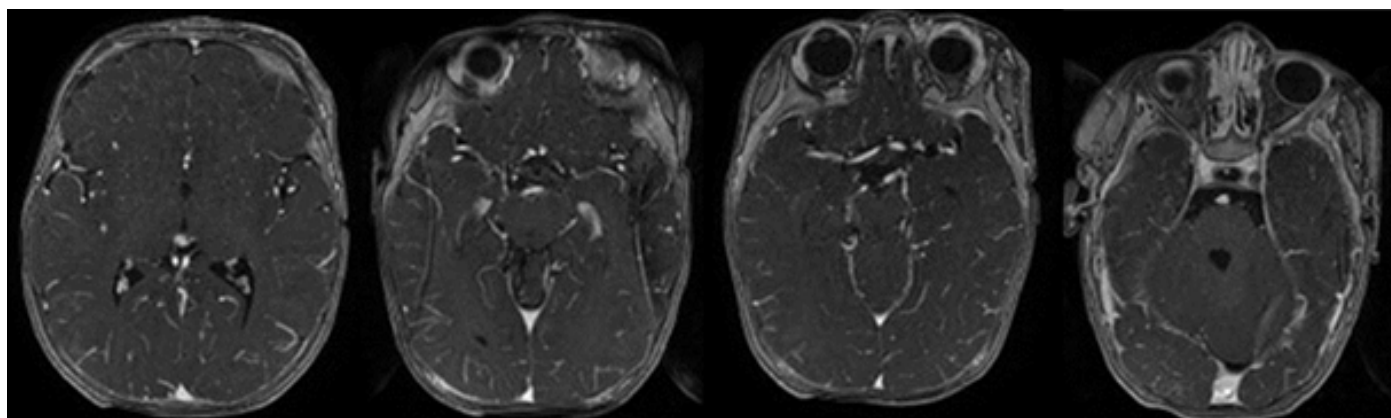


Figure 4 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) avec injection montrant une diminution de la taille de l'angiome palpébro-orbitaire gauche.

ouverture de la fente palpébrale (Figure 3) et l'examen ophtalmologique n'a révélé aucune anomalie avec en parallèle une diminution de l'hémangiome à l'Angio-IRM cérébro-orbitaire (figure 4). Les bêtabloquants à dose de 2 mg /kg/j et collyre 0,5% ont été maintenus jusqu'à l'âge de un an. Nous n'avons pas noté d'effets indésirables liés aux bêtabloquants.

DISCUSSION

Les hémangiomes capillaires sont les tumeurs vasculaires les plus fréquentes chez l'enfant particulièrement de sexe féminin et de faible poids de naissance. L'étiopathogénie de cette prolifération demeure inconnue mais on incrimine souvent des facteurs hormonaux, immunologiques, génétiques et les dysgénésies vasculaires[3]. Histologiquement, les hémangiomes capillaires résultent de l'organisation de cellules immatures endothéliales et péricytaires sous forme de canaux vasculaires en présence de facteurs pro angiogéniques tel que le basic fibroblast growth factor (b FGF) et le vascular endothelial growth factor

(VEGF). Ils sont en continuité avec les vaisseaux orbitaires et présentent leur même régime hémodynamique. Les hémangiomes peuvent être associés à un glaucome secondaire, à un hémangiome choroïdien dans le syndrome de Sturge Weber, à des anomalies artérielles, cardiaques, oculaires et à des tortuosités des vaisseaux cérébraux dans le syndrome PHACE ou à d'autres hémangiomes (20 %) avec le risque de saignement, d'ulcération, d'obstruction des voies aériennes et d'insuffisance cardiaque congestive.

En absence de conséquences fonctionnelles, la surveillance est la règle vu la tendance à la résolution dans la majorité des cas. Parfois, le pronostic visuel est mis en jeu imposant une prise en charge urgente comme le cas de notre patiente. En effet, dans les localisations palpébrales ou orbitaires, une amblyopie peut survenir dans 60% des cas [4], elle est liée à la pression exercée par l'hémangiome sur les muscles oculomoteurs et le globe oculaire causant une anisométrie ou un astigmatisme important voire une



neuropathie optique [4]. Une exophtalmie, une exposition cornéenne ou une atteinte du cadre osseux ont été également rapportées [5].

Le but du traitement est par conséquent d'arrêter la prolifération de l'hémangiome et d'accélérer son involution afin de prévenir l'amblyopie.

Plusieurs moyens thérapeutiques ont été utilisés avec succès tel que la cryothérapie, la radiothérapie, le laser pulsé, l'Interféron alpha, l'embolisation des vaisseaux nourriciers par un produit sclérosant, les immunosuppresseurs. Mais leurs effets indésirables limitent leurs indications.

Les injections intra lésionnelles de corticoïdes seules ou combinées étaient utilisées dans la gestion des hémangiomes superficiels; mais plusieurs effets indésirables ont été décrits dont la nécrose palpébrale, l'atrophie adipeuse sous-cutanée, la dépigmentation et l'augmentation de la pression intraoculaire. Le passage systémique a été incriminé dans la survenue de certaines complications graves comparables aux injections intravasculaires telles que les troubles de croissance, l'immunosuppression, les troubles du comportement et l'insuffisance surrénales

l'insuffisance ce qui a rendu cette thérapie sous-optimale [6] [7]. La corticothérapie par voie générale a été indiquée pour les hémangiomes ayant une croissance rapidement diffuse avec un risque de rebond à l'arrêt du traitement.

La chirurgie est redoutée à cause du risque important de saignement en absence d'un bon plan de dissection dans ces tumeurs non encapsulées et de ses résultats inadéquats ainsi que le risque de cicatrices disgracieuses à cause de l'usage agressif de la cautérisation [5].

Certains auteurs [5] ont, cependant, proposé une dissection méticuleuse la surface lobulaire avec une cautérisation des vaisseaux nourriciers, permettant de limiter le risque de saignement. Cette technique a donné de bons résultats fonctionnels et esthétiques. Les injections sous-cutanées d'interférons alpha (Roféron® 3 MU/m²/j en injection sous-cutanée) sont abandonnés à cause de leurs nombreux effets secondaires à type de d'augmentation du taux d'aminotransférases sériques, de troubles dysimmunitaires, de fièvre transitoire, de leucopénie, de dépression, de neurotoxicité et de paraplégie spastique [11].

Pour les hémangiomes plans étendus, superficiels en phase d'involution, le laser à colorant pulsé peut être utilisé. Il a une longueur d'onde de 585nm et une profondeur de pénétration de 1.2mm et permet une destruction sélective des vaisseaux ectasiques sans effets secondaires sur les tissus avoisinants avec absence de cicatrice hypertrophique, atrophiques ou de dépigmentation [8] [13].

Pour notre part, nous avons opté pour un traitement général au propranolol et topique car depuis sa pre-

mière apparition parmi les moyens thérapeutiques des hémangiomes capillaire (surtout dans les formes sévères) en 2008, il n'a cessé de donner des résultats spectaculaires et est devenu un traitement de première ligne pour cette pathologie. Le mécanisme exact par lequel le propranolol rétrécit hémangiome infantile est inconnu.

Diverses explications ont été proposées, notamment: vasoconstriction, diminution de l'expression des facteurs de croissance vasculaire endothélial et les facteurs de croissance des fibroblastes

, l'apoptose des cellules endothéliales capillaires, le blocage des récepteurs des kinases du couplé à la protéine G Leu41, métalloprotéinase à matrice réduite-9 et effet sur la différenciation des cellules souches mésenchymateuses. [19]

Dans plusieurs études, le propranolol oral a montré régression remarquable chez les patients présentant un capillaire des paupières hémangiomes jusqu'à 5 ans [16] [17].

Holmes et al. [18] ont étudié 31 patients consécutifs hémangiome infantile à prolifération rapide avec déficience visuelle ou défiguration esthétique qui ont été traités avec du propranolol en tant que traitement de première ligne. Un arrêt rapide de la prolifération des hémangiomes a été observé chez 100% des patients et une régression significative chez 87% des patients.

Dans notre cas, il y eut une prolifération très rapide de la lésion au cours des deux premiers mois de vie. Nous avons donc indiqué ce traitement à dose de 1 mg /kg /j pendant 14 jours puis une dose de 2 mg /kg /j sans noter de récurrences [4]. Il s'agit d'un traitement bien toléré chez l'enfant, des effets indésirables d'ordre systémique ont été notés dans 7 % [10] à type de bradycardie, bronchospasme, hypotension et hypoglycémie [11] [12] [13] ce qui impose une évaluation pré thérapeutique ainsi qu'un suivi pédiatrique périodique. Ce traitement a été longtemps préféré pour les hémangiomes orbitaires qui répondent mal aux traitements locaux [7]. Il a également montré son efficacité dans les formes résistantes aux corticoïdes sans effet rebond. Dans notre cas, malgré le volume important de la lésion, ce traitement a permis une régression spectaculaire à partir de la première semaine.

La dose proposée est de 2mg/kg en 2 prises nécessitant un examen cardiovasculaire préalable et une hospitalisation au moins de 24h au début du traitement. L'âge du début du traitement peut être très précoce et l'amélioration est notée pour la plus part des auteurs dès les premiers jours. Le succès est non seulement anatomique mais également fonctionnel avec une amélioration de l'anisométrie, de l'astigmatisme et du strabisme offrant de meilleures chances au traitement de l'amblyopie. Une reprise de la croissance tumorale peut être observée quand le traitement est

interrompu en période proliférative, il faut donc maintenir le propranolol jusqu'à la fin de cette période ou jusqu'à l'âge de 1 an [12].

Le Timolol maleate 0.5%, représente actuellement une alternative intéressante au traitement général vu son action favorable non seulement sur les lésions superficielles mais également celles qui sont relativement profondes [3] [19][20]. Son absorption par voie transcutanée peut être expliquée par l'immaturation de la barrière cutanée avant l'âge de 1 an, et par la présence de la maleate augmentant l'absorption. Son action intéresse aussi bien des lésions débutantes de l'enfant que les formes matures de l'adulte [18][19] [20].

Xue et al [20] utilisent le Timolol maleate 0.8% à une dose de 6 gouttes par jour ce qui serait équivalent à une dose de 2mg/kg/j de propranolol avec un massage digital au niveau de la lésion. Les effets indésirables dus au passage systémique de ce collyre sont rares, de l'ordre de 1 % [19] Nous avons donc préféré de garder l'association du propranolol à dose de 2 mg /kg et timolol 0,5 % une application de 10 g 2X/j par voie topique pour notre patiente .

Les injections intra lésionnelles de propranolol ont été utilisées récemment avec succès dans une étude qui a comparé les injections intra lésionnelles de corticoïdes à celles de propranolol sans différence significatives entre l'efficacité des deux types d'injections [15].

CONCLUSION

Les hémangiomes capillaires sont des lésions bénignes dont la régression est la règle. Le risque d'amblyopie impose souvent une prise en charge urgente et rapide. Les bêtabloquants par voie orale permettent une évolution rapide et favorable pour des lésions volumineuses et profondes et nécessitent une surveillance étroite. Le Timolol maleate récemment introduit dans l'arsenal thérapeutique a prouvé son efficacité dans le traitement des hémangiomes palpébraux et même orbitaires peu étendus.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Delmotte N, Mise au point sur le traitement de l'hémangiome du nourrisson par bêta-bloquant Thérapie 2012 Mai-Juin; 67 (3):257-265 2012 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
- [2] Al-Haddad ,β-blockers in the treatment of periocular infantile hemangioma. September 2019 - Volume 30 - Issue 5 - p 319-325 PEDIATRICS AND STRABISMUS
- [3] Hatem M. Combined Oral and Topical Beta Blockers for the Treatment of Early Proliferative Superficial Periocular Infantile Capillary Hemangioma Vol. 55, No. 1, 2018 Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus
- [4] Azizkhan R, Azizkhan J, Zetter B, Folkman J. Mast cell heparin stimulates migration of capillary endo-

- thelial cells in vitro. J Exp Med. 1980;152:931-44 pubmed
- [5] Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. Arch Ophthalmol. 2010;128:255-6 pubmed
- [6] Deans R, Harris G, Kivlin J. Surgical dissection of capillary hemangiomas. An alternative to intralesional corticosteroids. Arch Ophthalmol. 1992;110:1743-7 pubmed
- [7] Schwartz SR, Kodosi SR, Blei F, Ceisler E, Steele M, Furlan L. Treatment of capillary hemangiomas causing refractive and occlusal amblyopia. J AAPOS. 2007;11:577-583.
- [8] Coats DK, O'Neil JW, D'Elia VJ, Brady-McCreery KM, Paysse EA. SubTenon's infusion of steroids for treatment of orbital hemangiomas. Ophthalmology. 2003;110:1255-1259.
- [9] Garzon M, Lucky A, Hawrot A, Frieden I. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol. 2005;52:281-6 pubmed
- [10] Wilson MW, Hoehn ME, Haik BG, Rieman M, Reiss U. Lowdose cyclophosphamide and interferon alfa 2a for the treatment of capillary hemangioma of the orbit. Ophthalmology. 2007;114:1007-1011.
- [11] Poetke M, Philipp C, Berlien H. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs mixed hemangiomas. Arch Dermatol. 2000;136:628-32 pubmed
- [12] Iaccarino G, Ciccirelli M, Sorriento D, Galasso G, Campanile A, Santulli G, et al. Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptor overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. Circ Res. 2005;97:1182-9 pubmed
- [13] Awadein A, Fakhry M. Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma. Clin Ophthalmol. 2011;5:1135-40 pubmed
- [14] Vassallo P, Forte R, Di Mezza A, Magli A. Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol. Am J Ophthalmol. 2013;155:165-170.
- [15] Missoi TG, Lueder GT, Gilbertson K, Bayliss SJ. Oral propranolol for treatment of periocular infantile hemangiomas. Arch Ophthalmol. 2011;129:899-903.
- [16] Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as firstline treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64:445-451.
- [17] Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. Pediatr Dermatol. 2009;26:642-644
- [18] Blatt J, Morrell D, BUCK S, Zdanski C, Gold S, Stavas J, et al. β-blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience. Clin Pediatr (Phila). 2011;50:757-63 pubmed publisher
- [19] Ohnishi K, Tagami M, Morii E, Azumi A. Topical Treatment for Orbital Capillary Hemangioma in an Adult Using a β-Blocker Solution. Case Rep Ophthalmol. 2014;5:60-5 pubmed
- [20] Xue K, Hildebrand G. Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5%, drops. JAMA Ophthalmol. 2013;131:1246-8 pubmed