

\* Indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

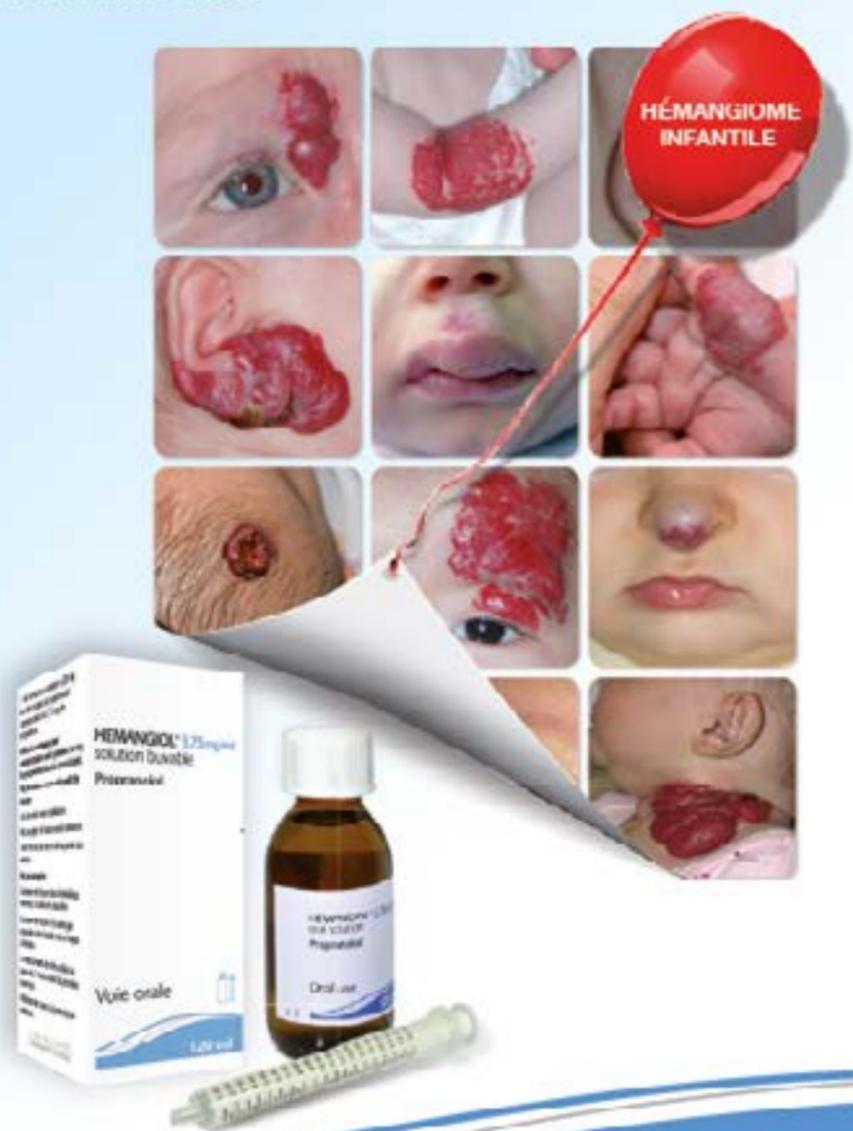
- Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,
- Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
- Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois

\* Voir RCP

# Hemangiol® 3,75 mg/ml

PROPRANOLOL  
Solution buvable



DZ\_PFD/2019/007

Pierre Fabre  
DERMATOLOGIE

## Hémangiomes infantiles : du diagnostic au traitement

M.M. BEKKAR,  
Service de Pédiatrie A (Marfan),  
CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran.

### Résumé

L'hémangiome infantile (HI) est la tumeur vasculaire la plus fréquente du nourrisson [1]. C'est une tumeur bénigne dont le diagnostic est le plus souvent clinique, qui apparaît au cours des premières semaines de vie, qui se développe ensuite lors des premiers mois de vie de l'enfant, par prolifération des cellules endothéliales qui la composent ; puis qui régresse lentement et spontanément, pour disparaître au bout de plusieurs années, en laissant parfois des séquelles. Bien que de nature totalement bénigne, l'HI peut, de par sa localisation ou sa taille, mettre en jeu des fonctions vitales, entraîner une gêne fonctionnelle, ou se compliquer localement d'une ulcération douloureuse. Lorsqu'il n'entraîne aucune complication de ce type, il peut être à l'origine d'un préjudice esthétique important, particulièrement lorsqu'il est situé sur des zones exposées au regard. De mieux en mieux connues sur le plan physiopathologique [2], ils ont largement bénéficié des développements de l'imagerie médicale, même si nombre d'impasses thérapeutiques demeurent. Depuis 2008 et la découverte fortuite de son efficacité dans le traitement des HI, l'utilisation du propranolol par voie systémique s'est considérablement développée. Le traitement présentant une balance bénéfices/risques très intéressante, il a progressivement supplanté la corticothérapie générale dans le traitement des HI compliqués.

#### >>> Mots-clés :

Hémangiome infantile, tumeur vasculaire, bêta-bloquants, propranolol.

#### Définition, classification des angiomes

Le mot «angiome» (angioma des Anglo-Saxons), est un terme générique, impropre aux yeux des spécialistes, encore que largement utilisé, et qui recouvre un ensemble pathologique soit tumoral soit malformatif, dont le seul point commun est qu'il affecte le système vasculaire (artère, veine, vaisseau lymphatique).

### Abstract

Infantile haemangiomas are benign tumours most commonly encountered in infancy and early childhood. This tumour appears during the first weeks of life, grows during the first months (endothelial proliferation) and then involutes slowly and spontaneously until resolution (possibly with sequelae) which is observed after several years. Although they are always benign tumours, infantile haemangiomas can cause complications. Regarding their location or size, infantile haemangiomas can be life or function-threatening. They are also painful when ulcerated and can cause permanent disfigurement or long-term adverse psychological consequences. In 2008, the serendipitous discovery of the therapeutic efficacy of propranolol in the management of infantile haemangiomas has revolutionized the care and understanding of these lesions, and greatly improved the prognosis. Its mechanism of action is not yet well understood and establishment of such treatment should be done by a hospital paediatrician in the absence of any contraindications. The treatment has been widely used, with a very interesting benefits / risks balance. It has progressively superseded general corticosteroid therapy. This article proposes focus of this Infantile disease.

#### >>> Key-words :

Infantile hemangioma; vascular tumor; beta blockers; propranolol

Ces anomalies vasculaires recouvrent un large champ pathologique et sont soit visibles soit cachées (viscérales) [3].

L'HI appartient au groupe des tumeurs vasculaires dans la classification des anomalies vasculaires adoptée en 1996 [1] par l'ISSVA (*International Society for the Study of*

Vascular Anomalies) (figure 1) et mise à jour en 2014 [4]. Cette nouvelle classification (tableau 1) sépare les anomalies vasculaires en 2 catégories : les malformations vasculaires qui sont des anomalies structurales des vais-

seaux sanguins et les tumeurs vasculaires caractérisées par une prolifération cellulaire, qui se développent par hyperplasie et prolifération cellulaires. La plus fréquente d'entre-elles est une tumeur vasculaire bénigne : l'HI.

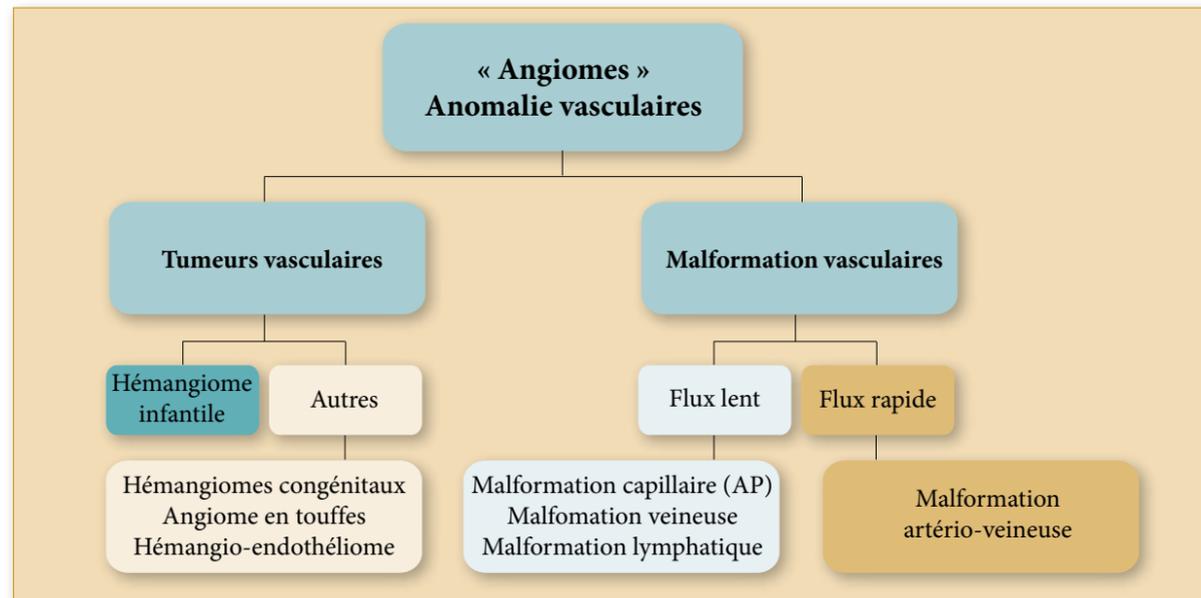


Figure 1 : Anomalies vasculaires: Classification de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) de 1996

Tableau 1 : Classification simplifiée des anomalies vasculaires de l'ISSVA de 2015 [4].

Tumeurs vasculaires	Malformations vasculaires
- Bénignes (HI, HC, GP...)	- Simples
- Localement agressives ou borderline (HEK, AT...)	- Combinées
- Malignes (angiosarcome...)	- Associées à d'autres anomalies

HI : hémangiome infantile ; HC : hémangiome congénital ; GP : granulome pyogénique ; HEK : hémangio-endothéliome kaposiforme ; AT : angiome en touffes.

**Épidémiologie**

On estime que 4 à 10% des nourrissons sont porteurs d'un HI [5,6], et jusqu'à 30% des prématurés de moins de 1.500 g [1]. Un tiers des HI sont observés à la maternité. L'HI est plus fréquent chez les filles : 2,5 à 4 filles pour 1 garçon [5]. Plusieurs facteurs prédisposants ont été mis en évidence [1,7-10] :

1. Sexe (filles),
2. La peau blanche,
3. Prématurité, poids de naissance < 1.500 g,
4. Age maternel élevé,
5. Antécédents familiaux d'HI,
6. Grossesse multiple,
7. Blessures placentaires (décollement, une biopsie de trophoblaste ou une pré-éclampsie),
8. Les enfants naissant dans un contexte d'hypoxie ante- ou peri-natale.

**Physiopathologie des hémangiomes infantiles**

Même si le phénomène à l'origine des HI demeure inconnu, la parution d'un grand nombre d'études ces dernières années a permis d'avancer sur leur physiopathologie [5,6]. Les données récentes tendent à confirmer le rôle important de l'hypoxie comme élément déclenchant.

Plusieurs résultats convergent vers l'hypothèse 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, puis sa différenciation en tissu adipeux (figure 2) [11-13].

Il reste toutefois de nombreuses inconnues et des données contradictoires. Enfin, la difficulté à mettre au point un modèle cellulaire ou animal ne

permet pas de tester actuellement les voies de signalisation impliquées et les cibles des thérapeutiques [11,12].

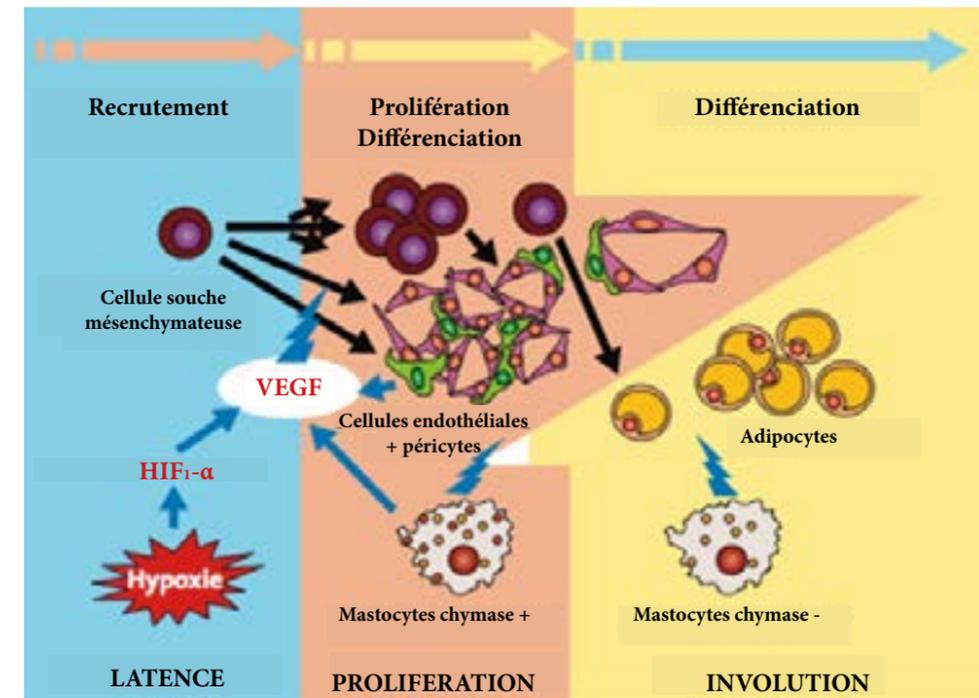


Figure 2 : Physiopathologie des HI: schéma récapitulatif [13]

**Cycle de vie d'un hémangiome infantile**

Quel que soit son aspect clinique, l'HI possède un mode évolutif tout à fait caractéristique qui doit toujours être précisé à l'interrogatoire. L'HI n'est généralement pas présent à la naissance mais apparaît dans les premiers jours ou les toutes premières semaines de vie [14,15]. Cet intervalle libre étant un bon signe diagnostique.

Une lésion précurseur peut cependant être présente dans 1 à 2% des cas à la naissance. Elle prend alors la forme d'une nappe rouge-rosée, souvent télangiectasique et de limites imprécises ou d'une tâche blanche de vasoconstriction.

L'HI est une tumeur vasculaire bénigne, caractérisée une prolifération endothéliale, dont la cinétique de croissance est caractéristique (figure 3) :

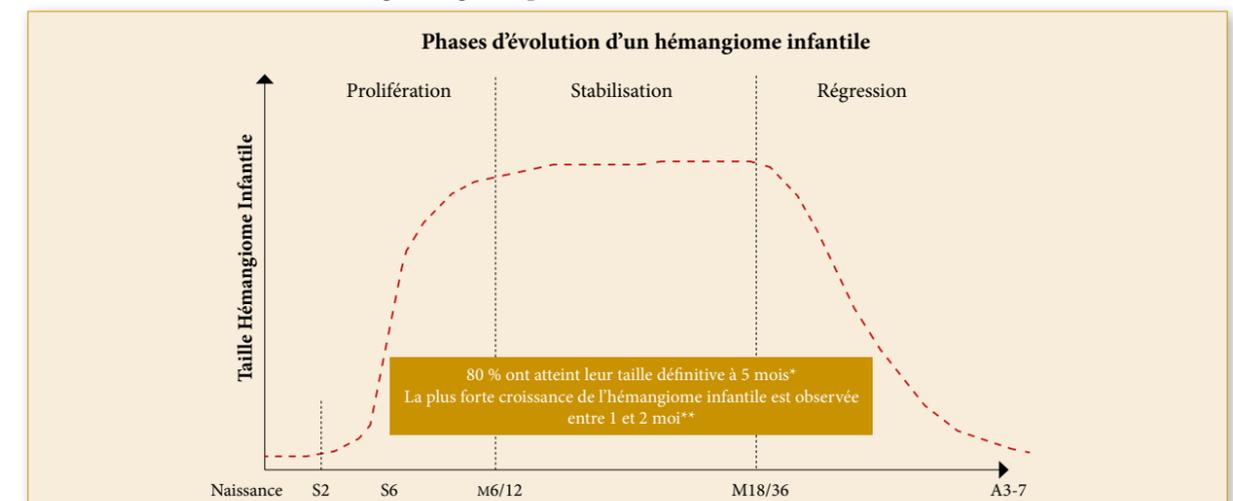


Figure 3 : Les phases d'évolution des HI [15]

**a. Phase de prolifération** avec croissance initiale rapide et courte. Celle-ci se prolonge jusqu'au sixième ou huitième mois [3] pour les formes superficielles et jusqu'au neuvième ou 12<sup>ème</sup> mois pour les formes à participation profonde. Dans de rares cas, cette phase peut aller jusqu'à 24 mois [16] ;

**b. Phase de stabilisation** de l'HI ;

**c. Phase d'involution spontanée**, lente et progressive. Les premiers signes d'involution, notamment pour les formes superficielles, se traduisent par une couleur fanée, passant d'un rouge vif à un rouge terni avec apparition de zones grisâtres/blanchies au centre de la lésion. Ce changement de couleur s'accompagne d'un ramollissement et d'un affaissement de la lésion. Au terme de

son involution, obtenue vers l'âge de 7 à 10 ans maximum, l'HI peut laisser des cicatrices.

On estime que dans 70% des cas il y a des séquelles plus ou moins importantes [14] : résidu fibro-adipeux extirpable chirurgicalement ou aire de peau lâche et fine due à la destruction du tissu élastique. Les séquelles peuvent également être des télangiectasies accessibles à un traitement par laser.

### Caractéristiques cliniques

Le diagnostic se fait avant tout grâce à l'examen clinique et l'interrogatoire. Il se base sur l'aspect de la lésion et son évolution [17]. Le critère temps est un élément important du diagnostic (tableau 2).

Tableau 2 : Caractères spécifiques comparés des hémangiomes et des malformations vasculaires

Hémangiomes infantiles	Malformations vasculaires (capillaire, lymphatique, veineuse, complexe)
Sex ratio : 3/1 (fille ++)	1
Fréquence : grande (10 % des nourrissons)	Rare : 1 enfant/1 000
AGE de l'apparition : après la naissance (60 %)	Révélee à la naissance
PROLIFERATION : OUI	NON
REGRESSION : (Involution) : OUI	NON
Séquelles : possibles	Tendance à l'aggravation par poussées
Explorations : pas ou peu d'indications à l'exploration radio (échographie, doppler, IRM)	Rôle important de l'imagerie (échographie et IRM), + rarement utiles : TDM, artériographie
Peu d'effets sur le squelette sous-jacent (effet de masse)	Effets sur le squelette : soit distorsion, soit hypertrophie, soit hypotrophie et lyse osseuse

### a. Types cliniques

L'HI peut revêtir trois aspects (figure 4) :

• **HI cutané pur** : (également appelé tubéreux) est la forme la plus fréquente. Il est souvent décrit comme une « fraise », de couleur rouge vif ; plus ou moins saillant et étendu, il peut être localisé, arrondi ou segmentaire, parfois très diffus ;

• **HI sous-cutané pur** : est de diagnostic plus difficile. Il se présente sous la forme d'une masse homogène dense et chaude, plus ou moins saillante, ne pouvant jamais être dépressible, située en profondeur sous une peau qui est normale ou plus souvent discrètement bleutée et/ou le siège de télangiectasies.

• **HI mixte** : il associe les 2 aspects ; la nappe tubéreuse est soulevée par la composante sous-cutanée. Quel que soit le type, l'HI est de consistance ferme et élastique, légèrement chaud à la palpation, mais non pulsatile et généralement indolore, sauf en cas d'ulcération.

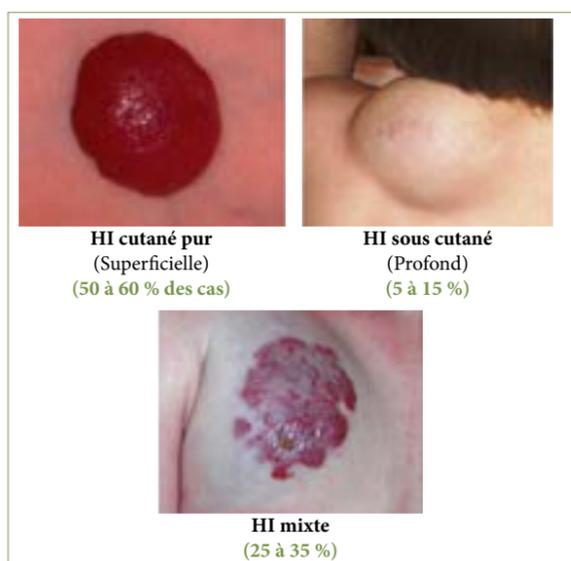


Figure 4 : Les trois types cliniques des HI

### b. Taille

La taille des HI est très variable, allant de l'atteinte ponctiforme à l'atteinte d'un membre ou d'un héli-tronc. Dans 80% des cas, elle est modérée, inférieure à 3 cm [18]. Les formes géantes sont de deux types, soit s'étalant en surface (généralement annoncées par un vaste pré-curseur à la naissance) ou proliférant en surface et en volume [5].

### c. Localisation

La localisation des HI est ubiquitaire. Cependant, il semble plus fréquents sur le visage (40%) et le cou (20%), pour des raisons qui restent inconnues [10,19].

Certains [20] évoquent la possibilité de points de pression, qui pourraient correspondre à des zones hypoxiques en cas de présentation céphalique lors de l'accouchement. Sur le visage, la distribution des HI ne se fait pas au hasard [20,21]. Les formes focales (76%) sont situées sur les proéminences et 60% d'entre elles se concentrent en zone centro-faciale, région qui ne couvre pourtant que 20% de la surface du visage. Dans les formes diffuses (24%) on retrouve une distribution segmentaire [20].

Une nouvelle classification topographique de ces formes segmentaires faciales en quatre aires de S1 à S4 a été proposée [19,22,23] (figure 5).

Les HI segmentaires feraient onze fois plus de complications que les formes localisées [21], elles sont volontiers associées à des malformations (syndromes PHACES et Syndrome PELVIS/SACRAL) et s'ulcèrent fréquemment [24].

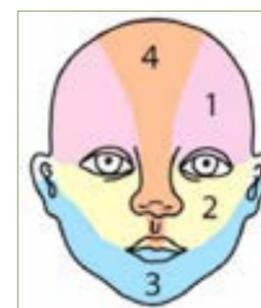


Figure 5 : Classification topographique des formes segmentaires faciales [23] : (S1) Fronto-temporal, (S2) Maxillaire, (S3) Mandibulaire, (S4) Fronto-nasal

### • Les HI syndromiques

De rares HI en plaques, particulièrement étendus, dits segmentaires, peuvent s'accompagner de malformations qui varient selon leur localisation. Ils justifient des explorations morphologiques complémentaires et une prise en charge spécialisée multidisciplinaire [22].

Diverses anomalies avaient été rapportées de façon épisodique. Deux syndromes sont aujourd'hui identifiés : PHACES et PELVIS/SACRAL. Les raisons en sont inconnues : on évoque une anomalie d'un champ de développement morphologique, par altération d'un ou plusieurs gènes régulateurs [26].

### - Syndrome de PHACES

L'acronyme anglais PHACE(S), créé en 1996 par Frieden [25], regroupe les anomalies suivantes :

- Anomalies de la fosse postérieure (Posterior fossa)
- HI facial étendu (Hemangioma)
- Anomalies artérielles extra- et intracrâniennes (Arterial anomalies)
- Anomalies cardiaques congénitales et coarctation aortique (Cardiac defect)
- Atteintes oculaires (Eye anomalies),
- Anomalies sternales et ventrales (Sternal agenesis or Supra umbilical raphe).

Les anomalies neurologiques intracrâniennes accompagnent dans plus de 3/4 des cas des HI en plaques, couvrant l'aire fronto-palpébrale supérieure S1 + S4 [26]. Les anomalies cardiaques et aortiques seraient plus particulièrement associées aux HI S3 avec présence d'anomalies sternales.

Tout nouveau-né porteur d'un HI facial étendu et segmentaire (particulièrement s'il est de localisation S1, S4, S3) doit avoir outre l'examen clinique diverses explorations [26] :

- Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ;
- Échographie cardiaque et des gros vaisseaux ;
- Examen ophtalmologique ;
- Échographie abdominale.

### - Syndrome PELVIS ou SACRAL

Le syndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR [6] est l'équivalent du syndrome PHACES dans la région périnéale. La malformation associée la plus grave est un dysraphisme (lipomyéломéningocèle le plus souvent). L'acronyme anglais PELVIS regroupe les anomalies suivantes :

- Hémangiomes périnéaux,
- Malformations génitales externes,
- Lipomyéломéningocèle,
- Anomalies vésico-rénales,
- Anus imperforé,
- Autre marqueur cutané (Skin tag) [27].

L'acronyme SACRAL proposé en 2007 par l'équipe bordelaise [28] est également valable :

- Spinal dysraphism,
- Anogenital anomalies,
- Cutaneous anomalies,
- Renal and urologic anomalies,
- Angioma of Lumbosacral localisation.

Très récemment les américains ont proposé l'acronyme LUMBAR :

- Lower body haemangioma and other cutaneous defects,

- Urogenital anomalies, Ulceration,
- Myelopathy,
- Bony deformities,
- Anorectal malformations, Arterial anomalies, and
- Renal anomalies) [6].

Chez tout nouveau-né, même neurologiquement asymptomatique mais présentant un HI segmentaire de la région périnéale, une évaluation par IRM médullaire et abdominopelvienne, plus sensible que l'échographie, est souhaitable [28].

### Examens complémentaires

Aucun n'est indispensable pour le diagnostic d'HI, qui est clinique. En cas de doute diagnostique, une échographie couplée au doppler et exceptionnellement une biopsie cutanée sont réalisés. La première permet de confirmer la nature vasculaire de la lésion et montre une masse à flux rapide avec une hyper-vascularisation de type veineux et artériel sans fistule artérioveineuse. Sur le plan histologique, les cellules des HI ont la particularité d'exprimer fortement le transporteur du glucose GLUT-1, qui est habituellement absent des autres tumeurs vasculaires cutanées, ce qui constitue une aide précieuse au diagnostic [29].

D'autres examens peuvent être nécessaires pour évaluer l'extension de la lésion, pour rechercher une localisation viscérale ou une répercussion sur un autre organe (imagerie par résonance magnétique [IRM] locale, IRM cérébrale, échocardiographie, examen ophtalmologique, échographie hépatique, IRM médullaire, fibroscopie laryngée). Une fibroscopie laryngée est indiquée en cas d'HI « en barbe », à la recherche de lésions sous-glottiques associées, qui constituent une urgence thérapeutique en raison du risque de détresse respiratoire. Enfin, devant la présence d'au moins 5 lésions cutanées, on doit pratiquer une échographie hépatique à la recherche d'une localisation hépatique.

### Complications

Le phénomène de Kasabach-Merritt ne s'observe pas avec les HI, la thrombose survenant au sein d'autres tumeurs vasculaires comme les hémangio-endothéliomes kaposiformes ou les angiomes en touffe. Seulement 10 à 15% des HI se compliquent, on distingue plusieurs situations.

#### a. Risque vital

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont exceptionnelles. Habituellement, leur expression clinique est précoce dès les toutes premières semaines de vie [1,24]. Les manifestations sont de deux types :

- La **détresse respiratoire** qui peut compliquer les HI des voies aériennes supérieures et en particulier l'HI sous-glottique [1,24,30]. Il s'agit d'une localisation muqueuse profonde pouvant entraîner une obstruction laryngée ou trachéale à l'origine d'une détresse respiratoire (figure 6). Les signes d'appel sont un stridor ou une dyspnée laryngée.

C'est une urgence thérapeutique qu'il faut absolument rechercher, devant un HI « en barbe » S3, en réalisant une fibroscopie ORL sous anesthésie générale [24,30].



Figure 6 : HI en barbe (S3)

- L'**insuffisance cardiaque** par hyper débit qui peut compliquer les HI particulièrement extensifs, les HI hépatiques et l'hémangiomatose cutanée miliaire disséminée (figure 7). Elle se recherche par échographie abdominale et/ou cardiaque. On considère qu'il s'agit d'une hémangiomatose s'il y a plus de 5 HI. La taille des HI varie d'une tête d'épingle à plusieurs centimètres [31,32].

De rares cas d'insuffisance thyroïdienne sévère ont été décrits en association à des HI étendus du foie, l'hypothyroïdie étant rapportée à la sécrétion d'une enzyme inactivant les hormones thyroïdiennes, la 3-iodothyronine-déiodinase [6,32]. Les HI ne se compliquent par contre, jamais d'anomalie de la coagulation.

#### b. Risque fonctionnel

Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel sont les formes péri-orificielles et qui peuvent devenir obstructifs et sont également à risque de retentir sur les structures voisines.

- **HI palpébraux** : Les HI qui siègent dans la région orbitaire nécessitent une évaluation ophtalmologique systématique (figure 8).



Figure 7 : Hémangiomatose cutanée miliaire disséminée

Génant la vision, ils peuvent être responsables d'occlusion palpébrale complète ou d'une compression sur le globe oculaire et sur la jeune cornée. La fonction visuelle peut être définitivement altérée, avec persistance de séquelles telles qu'un strabisme, un trouble de réfraction (astigmatisme) et une amblyopie. C'est un exemple où l'intervention doit être précoce.



Figure 8 : HI orbitaires profonds à fort risque amblyogène : occlusion palpébrale complète (A) ou partielle (B)

- **HI nasaires (Angiome Cyrano)** : Il est caractéristique entraînant un préjudice esthétique (figure 9). Les HI nasaires peuvent menacer les structures nasaires sous-jacentes. Il nécessite souvent une chirurgie précoce, car la tumeur déplace alors les cartilages alaires. Dans ce cas, l'acte chirurgical est précoce, vers 2 à 3 ans, et il repositionne éventuellement le squelette cartilagineux nasal.



Figure 9 : Hémangiome Cyrano chez un nourrisson de 5 mois

La prescription très précoce d'un bêtabloquant dès le début des poussées dans les localisations à risque a été un grand progrès : on devrait voir diminuer fortement les indications chirurgicales.

- **HI Labiaux** : Ils peuvent gêner la succion et retentir sur le développement des structures maxillo-dentaires.
- **HI de l'oreille** : Ils peuvent entraîner une fermeture, une infection du conduit auditif et une surdité séquellaire.
- **HI pré-mammaires** : Ils peuvent altérer les futures glandes mammaires chez la petite.

#### c. Complication locale : l'ulcération

L'ulcération est la complication la plus fréquente des HI (figure 10) : environ 15% des cas [10].

Elle est plus fréquente pour certaines localisations (région centro-faciale et périnéale) et pour certains types d'HI : HI télangiectasique du siège et des organes génitaux, HI en croissance rapide néonatale et à épiderme rouge luisant et aminci, HI segmentaire facial. En principe, les HI profonds sans composante rouge superficielle ne s'ulcèrent pas. Les signes annonciateurs sont des macules noirâtres en surface de zones rouges.



Figure 10 : HI ulcéré entrant dans le cadre d'un syndrome pelvis [33]

L'ulcération est très douloureuse, à l'air libre comme au contact, ce qui rend pénible le moment des pansements malgré l'administration d'antalgiques [34].

Elle peut se compliquer de surinfection et d'hémorragies. Ces saignements ne sont pas toujours bien évalués par les parents et peuvent entraîner une anémie sévère avec nécessité de transfusion. Des cicatrices, parfois importantes, succèdent aux plaies.

#### d. Risque esthétique

Les formes qui mettent en jeu le pronostic esthétique sont :

- **Les formes extensives et télangiectasiques**, en particulier des régions découvertes et de la sphère périnéale, où les phénomènes de nécrose sont importants ;
- **Les HI centro-faciaux** aux conséquences difficiles à réparer.

Dans tous les cas, les HI sont responsables au minimum d'une altération esthétique transitoire avec retentissement psychologique tout d'abord chez les parents, puis chez l'enfant lorsqu'il grandit et qu'il rentre en collectivité [35].

### Traitement

#### a. Indications thérapeutiques

Compte tenu de l'évolution naturelle des HI avec régression spontanée au bout de quelques mois, la règle est l'abstention thérapeutique. Il en est ainsi pour plus de 80% des nourrissons [1].

Cependant, l'attente de cette régression ne peut être envisageable pour un certain nombre d'HI alarmants (tableau 3) [1, 6] :

- Ceux qui mettent en jeu le pronostic vital ;

- Ceux qui menacent une fonction ;
- Ceux qui sont compliqués d'ulcération ;
- Ceux qui engendrent un préjudice esthétique majeur avec retentissement psychologique.

Tableau 3 : Principales indications de traitement des HI [6]

<b>Risque vital (Rare)</b>	HI sous-glottique HI de grande taille : risque d'insuffisance cardiaque (HI hépatique) HI cérébral ou médullaire (risque de compression) HI digestif (hémorragies)
<b>Risque fonctionnel</b>	HI orbitaire ou palpébral : risque d'amblyopie HI du conduit auditif HI labial HI nasal HI région périnéale à proximité d'un orifice
<b>HI ulcéré douloureux</b>	HI situé dans une zone de frottement (siège, lèvres, dos...) HI segmentaire
<b>HI avec risque esthétique</b>	HI de la face de grande taille HI nodulaire du nez, des lèvres ou de la paupière HI sous-cutané rétromammellaire chez une fille

**b. Moyens thérapeutiques**

• **Propranolol**

Le propranolol est un bêta-bloquant non cardio-sélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque [36,37]. Son efficacité a été observée « par hasard » chez un nourrisson présentant un HI de la pyramide nasale traité par corticothérapie générale et qui avait développé une myocardiopathie hypertrophique. Sous propranolol un affaissement de l'HI a été constaté, puis une régression malgré l'arrêt des corticoïdes. Les premiers résultats concernant 11 nourrissons ont été publiés en 2008 [38]. Depuis, plusieurs équipes ont publié sur ce sujet [39-41]. Dans tous les cas, on observe dans les heures qui suivent la prise de propranolol un affaissement et un changement de couleur de l'HI ; ensuite, l'effet se poursuit, mais plus lentement, aboutissant à une régression plus ou moins complète. Dans les cas les plus favorables il ne persiste que des télangiectasies résiduelles, aspect que l'on obtient habituellement au bout de plusieurs années de régression. À l'arrêt du traitement, une recoloration de l'HI est parfois observée, mais le plus souvent elle est modérée.

Le mode d'action du propranolol est encore mal compris : l'effet de pâlisement très rapide observé, pourrait être dû à une vasoconstriction immédiate des vaisseaux de la tumeur. Un deuxième mécanisme impliqué semble

être l'inhibition de l'angiogenèse via une diminution de l'expression du VEGF (vascular endothelial growth factor) et de HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor) [42]. Enfin, l'induction d'une apoptose des cellules endothéliales capillaires expliquerait la régression observée à long terme de l'HI sous propranolol.

Le propranolol est utilisé chez le nourrisson dans les myocardiopathies hypertrophiques ou certaines formes de tachycardies [36,37].

À doses thérapeutiques de 0,5 à 4 mg/kg/j, sa tolérance est habituellement excellente.

Les principaux effets secondaires rapportés sont les hypoglycémies en période néonatale ou dans des situations de jeûne ; on a également décrit des malaises avec pâleur, des épisodes de cyanose et d'hypotension.

L'initiation du propranolol doit être faite à l'hôpital en milieu pédiatrique, par une équipe médicale ayant une expérience dans le domaine des HI et capable de faire face à une situation d'urgence (bradycardie en particulier) ; puis le traitement est ambulatoire.

La surveillance est ensuite mensuelle avec un ajustement de la dose au poids par le médecin suivant habituellement l'enfant. Les parents doivent être bien informés du risque d'hypoglycémie et de bronchoconstriction, en particulier lors d'épisodes infectieux respiratoires.

Le traitement est maintenu jusqu'à la fin de la période de

croissance supposée de l'HI. La durée recommandée du traitement est de 6 mois, sans diminution progressive de dose [38].

Des rechutes sont possibles à l'arrêt, dans ce cas une seconde cure de 3 à 6 mois est possible.

De bons résultats cliniques ont été rapportés avec d'autres bêtabloquants, mais sur de petites séries [43-45].

L'acebutolol et l'aténolol sont moins lipophile que le propranolol, ils ne passent pas, ou très peu la barrière hémato-méningée et donneraient moins de troubles du sommeil. Par ailleurs, en raison de leur cardio-sélectivité, ils ont été proposés chez les nourrissons prédisposés à l'asthme, cependant, leur effet thérapeutique semble quand même moindre et, à des doses élevées, la cardio-sélectivité est relative [43,44].

Le Nadolol a montré une bonne efficacité, mais avec le même taux d'effets secondaires que le propranolol.

Sa longue durée d'action et son effet bêtabloquant puissant pourraient être problématiques en cas d'effets secondaires et/ou de surdosage [45].

L'utilisation d'un bêtabloquant sous forme de collyre ou de gel semble intéressante pour les lésions de petite taille, superficielles et localisées. Il n'a pas l'AMM et les modalités d'utilisation et la pharmacocinétique ne sont pas correctement établies. L'efficacité est surtout obtenue sur la couleur mais peu sur le volume ou la taille de l'HI [46].

• **Corticothérapie générale**

Son mécanisme d'action n'est pas bien connu [1]. Selon Hasan et al. [47], la corticothérapie stimule l'apoptose en augmentant le cytochrome b, et stimule la libération de facteurs antiangiogéniques en augmentant le nombre de mastocytes. Les molécules les plus couramment utilisées sont la prednisone et la prednisolone, avec une posologie d'attaque variant entre 2 et 5 mg/kg/j pendant au moins 2 mois, puis diminuée très progressivement de façon à couvrir la période évolutive des premiers mois. La bétaméthasone peut aussi être utilisée à la posologie de 0,10 à 0,30 mg/kg/j. Même à ces doses élevées, le taux de réponse (régression ou simple stabilisation) n'est que de 30 à 60% [48], l'effet apparaissant entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaines de traitement. En cas de décroissance trop rapide, il existe souvent un rebond évolutif pouvant faire perdre tout le bénéfice de la première cure.

Les effets secondaires sont nombreux [49]. La plupart sont transitoires et bénins : faciès cushingoïde, insomnie, irritabilité, reflux gastro-œsophagien, acné, pilosité, retard de croissance (-2 à -3 DS en fin de traitement), ostéoporose. Mais certains sont beaucoup plus sérieux,

telles l'hypertension artérielle et la myocardiopathie hypertrophique obstructive. Une insuffisance surrénalienne peut survenir à la fin du traitement, ce qui augmente la prévalence des infections. Enfin, on ne connaît pas avec précision l'impact d'un tel traitement sur des cerveaux encore immatures.

• **Interféron alfa-2a et 2b**

L'interféron alfa est un agent anti-angiogénique qui diminue la prolifération des cellules endothéliales par une régulation négative du bFGF [50]. Il est indiqué dans les formes graves (très volumineuses, très étendues, compliquées), en cas d'échec de la corticothérapie générale. La posologie varie de 1 à 3 millions d'unités/m2/jour par voie sous-cutanée, et le traitement est long : 6 à 12 mois. Les études montrent 40 à 50% de réponse complète [50], les premiers signes de régression apparaissant entre la 2<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Les effets secondaires sont fréquents associant fièvre et douleurs musculaires (syndrome pseudo-grippal), surtout en début de traitement. Sont également rapportés : une toxicité hématologique et hépatique, des cas d'hypothyroïdie et de syndrome dépressif. La complication la plus grave, et potentiellement définitive, est une neurotoxicité avec diplégie spastique et retard de développement, survenant dans 10 à 30% des cas [50].

• **Vincristine**

La vincristine est un agent anti-angiogénique qui interfère avec les microtubules mitotiques et qui induit une apoptose des cellules tumorales in vitro [51]. Elle est indiquée dans les formes graves en cas d'échec de la corticothérapie générale. La posologie est de 0,05 mg/kg ou 1 mg/m2 en injection intraveineuse 1 fois par semaine, le traitement dure au moins 15 semaines. L'efficacité est proche de 100% [51], avec une régression de l'HI qui débute après 3 semaines de traitement environ.

Là encore, les effets secondaires [51] sont non négligeables : fatigue, alopecie, constipation, douleurs abdominales, douleur transitoire des mâchoires, neuropathie périphérique, toxicité hématologique et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

• **Corticothérapie intra-lésionnelle**

Elle est réservée aux formes évolutives mais localisées, pour lesquelles un traitement par voie générale ou une chirurgie ne semblent pas indiqués [52]. Le triamcinolone (Kenacort® retard) est utilisé à la posologie de 3 à 5 mg/kg/procédure, les injections se faisant en plusieurs points sous anesthésie générale courte et en milieu chirurgical. Il faut en général 2 à 3 injections séparées d'environ 2

à 3 mois. Le taux de bonne réponse est d'environ 50%. Les effets secondaires sont limités et plutôt d'ordre local : hypochromie, atrophie linéaire.

À noter, cependant, une complication rare mais redoutable de par sa gravité : risque de cécité par occlusion centrale de la rétine lorsque l'HI est de localisation péri-orbitaire.

#### • Chirurgie

Il faut différencier la chirurgie précoce et tardive.

##### - Chirurgie précoce

La chirurgie précoce, en phase de croissance, est indiquée pour les HI globuleux ou « pendulum », en particulier sur le nez, les paupières et les lèvres.

Au niveau du nez, la chirurgie précoce permet d'éviter la rétraction des cartilages alaires qui rend la pointe du nez ronde après involution de l'HI (aspect de nez de clown) [53,54].

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

De plus, si l'enfant commence à se déplacer (9-18 mois), il existe un risque de chute sur la cicatrice et de désunion. La chirurgie précoce peut également être utile pour les HI laryngés symptomatiques [24].

##### - Chirurgie tardive

La chirurgie tardive occupe une place indispensable dans la réparation des séquelles cutanées (résidus fibroadipeux) et structurales, après disparition de l'HI. Elle est souvent couplée au traitement des télangiectasies par le laser [55].

#### • Lasers

##### - Le laser à colorant pulsé

Le laser à colorant pulsé est efficace sur la composante superficielle en entraînant une décoloration, et aide à la cicatrisation de certains HI ulcérés [56]. En revanche, il n'a aucun impact sur les composantes dermiques profondes. Dans les phases précoces, il peut donc être indiqué dans les HI en nappes, superficiels, rouges et peu épais, situés en zones exposées aux regards (visage, main), afin d'accélérer le processus naturel.

Le geste est douloureux mais rapide et réalisé après application de crème anesthésiante. On peut observer de façon transitoire une pigmentation ou dépigmentation, mais si les doses sont adaptées, il n'y a en principe pas de cicatrice. Il est également indiqué pour les HI ulcérés, afin de favoriser la cicatrisation et d'apporter un effet antalgique. Dans les phases tardives, il a un intérêt esthétique en effaçant les séquelles télangiectasiques.

##### - Le laser CO2 ou le laser Erbium

Le laser CO2 ou le laser Erbium sont indiqués en phase tardive sur des zones cicatricielles. Ils améliorent l'aspect par leur effet lissant et tenseur. Les séances, qui sont douloureuses, sont réalisées sous anesthésie générale [56].

#### • Autres

- Les dermocorticoïdes de niveau I ou II ont pour indication les HI superficiels rouges et peu épais, en phase de prolifération. Ils semblent faciliter le palissement.

- L'imiquimod topique a les mêmes indications que les dermocorticoïdes et le laser à colorant pulsé. Ce sont des essais préliminaires et le rapport bénéfice-risque reste à évaluer [57].

- Les pansements vaselinés, hydrocellulaires et hydrocolloïdes sont utilisés dans les HI ulcérés. Ils ont un remarquable pouvoir antalgique.

- L'embolisation thérapeutique par voie artérielle est désormais limitée aux HI hépatiques avec défaillance cardiaque, afin de réduire le débit. Elle est réalisée sous anesthésie générale avec emploi de particules résorbables et comporte entre autres des risques de migration d'embolies et de spasmes artériels.

- La radiothérapie a été abandonnée. Elle avait une efficacité indéniable, mais les risques à long terme étaient majeurs, avec survenue de tumeurs cutanées, thyroïdiennes et cérébrales.

#### c. Stratégie thérapeutique

D'une manière générale, la décision de traitement d'un HI doit être prise en collaboration avec une équipe expérimentée [5,6]. Tout nourrisson présentant un HI ayant les caractéristiques résumées dans le tableau 3 doit avoir un suivi médical étroit pendant ses premiers mois de vie. Le suivi est essentiellement clinique, on surveillera le retentissement de l'HI et en fonction du traitement choisi, on évalue l'efficacité (prise de photographies) et l'apparition d'effets secondaires [58].

#### • En cas de risque vital

L'hospitalisation est impérative. Le traitement de première intention repose sur le propranolol qui est rapidement efficace et bien toléré chez l'enfant [5,58]. En cas d'échec, c'est la corticothérapie générale ou la vincristine qui sont préférables à l'interféron chez le nourrisson de moins de 1 an (risque de diplégie spastique).

#### • En cas de risque fonctionnel

La plupart des équipes préfèrent utiliser en première intention le propranolol. La chirurgie précoce garde des indications sur des HI bien circonscrits comme certains HI nodulaires sous-cutanés de la région orbitaire.

#### • HI ulcéré

Le traitement n'est pas bien codifié en dehors des soins locaux et des antalgiques si la plaie est douloureuse.

Si la cicatrisation est obtenue rapidement (10 à 15 jours), ces 2 dernières mesures suffisent. En revanche si la situation locale se dégrade et si a fortiori l'enfant est algique, il faut donner un traitement systémique. Actuellement on propose plutôt le propranolol, avec éventuellement des séances de laser.

#### • En cas de risque esthétique

Chaque situation doit être discutée. Les HI segmentaires et les HI nodulaires de grande taille sont plutôt traités par voie orale médicamenteuse (propranolol ou corticothérapie générale), les HI nodulaires de petite taille peuvent être opérés, ou traités localement (corticothérapie intra-lésionnelle, ou de plus en plus bêtabloquants locaux).

#### Conclusion

L'HI reste dans la plupart des cas une pathologie bénigne spontanément régressive et ne demande aucune exploration, ni traitement. En revanche, il faut dépister les HI à risque.

Le pronostic de ces HI graves a été considérablement transformé par la découverte de l'action spectaculaire du propranolol sur leur développement. Dans l'avenir, l'élaboration d'un bêtabloquant plus sélectif avec moins d'effets secondaires en permettra peut-être un usage plus large. Les connaissances grandissantes dans le domaine permettent un diagnostic et une classification de plus en plus précis, permettant d'adapter de plus en plus spécifiquement la prise en charge thérapeutique, quand elle est nécessaire.

#### Date de soumission

14 Juillet 2019

#### Liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile haemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile haemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:383-406.
- Jinnin M, Ishihara T, Boye E et al. Recent progress in studies of infantile haemangioma. *J Dermatol*, 2010; 37: 939-955.
- Enjolras O. Anomalies vasculaires superficielles: les "angiomes". *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Dermatologie*, 98-745-A-10, 2001, 15 p.
- Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International society for the study of vascular anomalies. *Paediatrics* 2015; 136: e203-14.
- Leaute-Labreze C, Sans-Martin V. Hémangiome infantile. *Presse Med* 2010; 39:499-510.
- Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities and Part II: risks, complications and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1245-60.
- Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with haemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2664-70.
- Chang EI, Thangarajah H, Hamou C, et al. Hypoxia, hormones and endothelial progenitor cells in haemangioma. *Lymphat Res Biol* 2007; 5:237-43.
- Lopez Gutierrez JC, Avila LF, Sosa G, et al. Placental anomalies in children with infantile haemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2007; 24:353-5.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Paediatrics* 2006; 118:882-7.
- Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile haemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010; 146:1295-9.
- Frieden IJ. Infantile haemangioma research: looking backward and forward. *J Invest Dermatol* 2011; 131:2345-8.
- Holland K et al. Approach to the patient with an infantile haemangioma. *Dermatol Clin*. 2013.
- Jacobs AH. Strawberry haemangiomas: the natural history of the untreated lesion. *Calif Med* 1957; 86:8-10.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile haemangiomas: implications for management. *Paediatrics* 2008; 122:360-7.
- Bruckner AL, Frieden IJ. Haemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:477-93.
- Colmenero I, Hoeger PH. Vascular tumours in infants. Part II: vascular tumours of intermediate dignity and malignant tumours. *Brit J Dermatol* 2014.
- Nakayama H. Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. *J Dermatol* 1981; 8:277-91.
- Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile haemangiomas: new clues to haemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Paediatrics* 2006;117: 698-703.
- Waner M, North PA, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MCJr. The non-random distribution of facial haemangiomas. *Arch Dermatol* 2003;139: 869-75.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Haemangiomas of infancy clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138:1567-76.
- Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of solitary, segmental haemangiomas of the skin with visceral haemangiomatosis. *Arch Dermatol* 2004; 140:591-6.
- Bruckner AL, Frieden IJ. Haemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:477-93.
- Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, McGill TJ et al. The biology and management of sub-glottic haemangiomas: past, present, future. *Laryngoscope* 2004; 114:1880-91.
- Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, haemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132:307-11.

26. Metry DW, Haggstrom AN, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001; 139:117-23.

27. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS syndrome. *Arch Dermatol* 2006;142: 884-8.

28. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Leauté-Labreze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214:40-5.

29. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile haemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31:11-22.

30. Hoeve LJ, Küppers GLE, Verwoerd CDA. Management of infantile subglottic haemangioma: laser vaporization, submucous resection, intubation or intralesional steroids? *Oto Rhino Laryngol* 1997; 42:179-86.

31. Kassirjian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE et al. Infantile hepatic haemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *AJR* 2004; 182:785-95.

32. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS et al. Hepatic haemangioma, subtype classification, and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42:62-7.

33. Barreau M, Domp Martin A. Cutaneous infantile haemangiomas. *Arch de Pédiatrie* 2017; 24: 592-596

34. Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry DW. Response of ulcerated perineal haemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* 2004;140: 867-70.

35. Tanner JL, Dechert MPBA, Frieden IJ. Growing up with a facial haemangioma: parent and child coping and adaptation. *Paediatrics* 1998; 101:446-52.

36. Villain E, Denjoy I, Lupoglasoff JM et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:1405-11.

37. Fritz KI, Bhat AM. Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. *J Perinatol* 1998; 18:38-44.

38. Leauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. Propranolol for severe haemangiomas of infancy. *New Engl J Med* 2008;358(24): 2650-1.

39. Theletsane T, Redfern A, Raynham O et al. Life-threatening infantile haemangioma: a dramatic response to propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23.

40. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O et al. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal haemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(8):1168-72.

41. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J et al. Propranolol for severe infantile haemangiomas: Follow-Up Report. *Paediatrics* 2009;124: e423-31.

42. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas:

insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*, 2010.

43. Wang Q, Xiang B, Chen S et al. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangioma: A systematic review. *Australas J Dermatol*. 2018.

44. Dakoutrou M, Alexopoulos A, Miligkos M et al. Atenolol treatment for severe infantile haemangiomas: comparison with a propranolol group of our centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019.

45. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I et al. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol* 2013.

46. Chan H, McKay C, Adams S, et al. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile haemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Paediatrics* 2013

47. Hasan Q, Tan ST, Gush J, Peters SG et al. Steroid therapy of a proliferating haemangioma: histochemical and molecular changes. *Paediatrics* 2000; 105:117-20.

48. Bennet ML, Fleischer AB, Chamlin SL et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous haemangiomas an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137: 1208-13.

49. George ME, Sharma V, Jacobson J et al. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with haemangiomas. *Arch Dermatol* 2004; 140:963-9.

50. Zhang L, Zheng JW, Yuan WE. Treatment of alarming head and neck infantile haemangiomas with interferon- $\alpha$ 2a: a clinical study in eleven consecutive patients. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Feb 4; 9:723-7

51. Enjolras O, Breviere GM, Roger G et al. Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2004; 11:99-107.

52. Emir S, Gürlek Gökçebay D, Demirel F et al. Efficacy and safety of intralesional corticosteroid application for haemangiomas. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):335-8.

53. Hamou C, Diner PA, Dalmonte P et al. Nasal tip haemangiomas: guidelines for an early surgical approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Jun;63 (6):934-9

54. Keller RG, Stevens S, Hochman M. Modern Management of Nasal Haemangiomas. *JAMA Facial Plast Surg*. 2017 Jul 1;19(4):327-332

55. Leone F, Benanti E, Marchesi A et al. Surgical excision of Infantile Haemangiomas: a technical refinement to prevent bleeding complications. *Pediatr Med Chir*. 2014 Jun 30;36(3):7

56. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile haemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016 Mar;48(3):221-33.

57. Mao XH, Wang JY, Yan JL. Topical imiquimod treatment of cutaneous vascular disorders in paediatric patients: clinical evaluation on the efficacy and safety. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sep;13(9):745-50.

58. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015 Jul;174(7):855-65

59. Léauté-Labreze C. Hémangiomes infantiles: actualités dans le traitement. *Archives de Pédiatrie* 2013; 20:517-522

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT : METROGYL®** Métronidazole Comprimé 250 mg Comprimé sécable 500mg Suspension buvable 4% **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** METROGYL® 250 mg comprimé METROGYL® 500 mg comprimé sécable METROGYL® suspension buvable **2. COMPOSITION** Pour un comprimé Principe actif Métronidazole (DCI) : 250 mg et 500 mg *Excipients* : Amidon de maïs, povidone K30, stéarate de magnésium. Pour 100 ml de suspension buvable Principe actif Métronidazole benzoate 4,000 g (équivalent en Métronidazole) 2,500 g *Excipients* : Dihydrogénophosphate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, éthanol 95%, saccharine sodique, saccharose, silico-aluminate de magnésium spécial, huile essentielle concentrée de citron\*, huile essentielle d'orange douce déterpénée\*\*, eau purifiée. Excipient à effet notoire: Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, éthanol 95%, saccharose. \*Composition de l'huile essentielle concentrée de citron: préparations aromatisantes. \*\*Composition de l'huile essentielle concentrée d'orange douce déterpénée : préparations aromatisantes. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** -METROGYL® 250mg : Comprimé -METROGYL® 500mg : Comprimé sécable -METROGYL® 4% : Suspension buvable **4. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Elles procèdent de l'activité antiparasitaire et antibactérienne du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits anti-infectieux actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : • Amibiases ; • Trichomonases urogénitales ; • Vaginites non spécifiques ; • Lambliaoses ; • Traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles ; • Relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **5. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Amibiase • Adultes : 1,5 g par jour, en 3 prises. • Enfants : 30 à 40 mg/kg/jour, en 3 prises. Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédairé, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par le métronidazole. La durée du traitement est de sept jours consécutifs. *Trichomonase* • Chez la femme (urétrites et vaginites à trichomonas) : Comprimé à 500 mg : traitement à dose unique de 2 g en une seule prise (4 comprimés). Que le partenaire présente ou non des signes cliniques d'infestation à *Trichomonas vaginalis*, il importe qu'il soit traité concurremment, même en l'absence d'une réponse positive du laboratoire. • Chez l'homme (urétrites à trichomonas) Comprimé à 250 mg et suspension buvable : 500 mg par voie orale en 2 prises par jour pendant 10 jours Très exceptionnellement, il peut être nécessaire d'élever à 750 mg ou à 1 g la dose journalière. Lambliaose • Adultes : 750 mg à 1 g par jour pendant 5 jours consécutifs. • Enfants : -2 à 5 ans : 250 mg/jour (suspension buvable) ; -5 à 10 ans : 375 mg/jour (suspension buvable et, à partir de 6 ans, pour les comprimés à 250 mg) ; -10 à 15 ans : 500 mg/jour. Vaginites non spécifiques 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours. Un traitement simultané du partenaire doit être pratiqué. Traitement des infections à germes anaérobies (en première intention ou en traitement de relais) : • Adultes : 1 à 1,5 g/jour. • Enfants : 20 à 30 mg/kg/jour. **6. CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients. • Pour la forme comprimé : Enfant âgé de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique. **7. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Hypersensibilité/peau et annexes Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place. La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé. Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée. La survenue de signes ou symptômes de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (ex. : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé. Système nerveux central Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la prise en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté. Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés lors de la surveillance de ce médicament post commercialisation. Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés. Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (particulièrement dans le noyau dentelé) et dans le splénum du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés. Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez des malades atteints d'affection neurologique centrale. En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice-risque en cas d'infection grave. Système nerveux périphérique Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez les malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives. *Troubles psychiatriques* Des réactions psychotiques, avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques. Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement. *Lignée sanguine* En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire. En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection. Excipients à effet notoire *Forme suspension buvable* : • Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient 1.15% d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 44 mg par gobelet-doseur. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. • Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. • Ce médicament contient 3 g de saccharose par gobelet doseur dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. *Population pédiatrique* • La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il existe d'autres présentations à base de métronidazole adaptées au jeune enfant. • Interactions médicamenteuses L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée. L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée. L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée. *Interactions avec les examens paracliniques* Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson. Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue. Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole. **8-INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** Réaction antabuse Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée. Associations déconseillées • Alcool (boisson ou excipient) : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. • Busulfan : avec le busulfan à fortes doses, doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole. • Disulfirame : risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association. Nécessitant des précautions d'emploi • Anticonvulsifs inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt. • Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de