

# LA VINCRIStINE : nouveau traitement des hémangiomes infantiles ?

C. HOYoux (1)

**RÉSUMÉ :** L'hémangiome infantile représente la plus fréquente des tumeurs vasculaires du nourrisson; il concerne 10-20 % des enfants en fin de première année. Leur évolution naturelle est stéréotypée. Leur taille augmente assez rapidement pendant 10 à 12 mois avant de se stabiliser; ensuite, ils entament une lente phase d'involution pendant plusieurs années (de 5 à 10 ans), jusqu'à disparition complète. Une attitude simple de surveillance est alors adoptée. A l'inverse, certains hémangiomes (10 à 20 % environ) mettent en jeu le pronostic esthétique, fonctionnel ou vital de l'enfant par leur localisation et/ou leurs complications. Ces hémangiomes potentiellement graves nécessitent une prise en charge thérapeutique active. Corticoïdes à hautes doses et interféron  $\alpha$  2a ou 2b pendant des durées prolongées sont les traitements souvent proposés en première intention mais généralement grevés d'effets secondaires parfois sévères. Nous rapportons une nouvelle approche thérapeutique pour ces hémangiomes graves mettant en jeu le pronostic vital de ces enfants : un alcaloïde de la pervenche, la vincristine.  
**MOTS-CLÉS :** *Hémangiomes - Vincristine - Nourrisson*

## VINCRIStINE TREATMENT FOR MANAGEMENT OF ALARMING HEMANGIOMAS IN INFANCY

**SUMMARY :** Hemangioma is the most benign vascular tumor encountered in infancy; its incidence is 10-12 % at 1 year of age. It usually appears a few weeks after birth, and rather rapidly grows until the age of 10-12 months; it then stabilizes and spontaneously regresses towards a complete disappearance over 5 – 10 years. Therefore, most hemangiomas need no treatment, but just a close clinical follow up. However, some hemangiomas (10-20 % of cases), because of their location and/or complications, can have very serious aesthetic, functional, or even vital consequences : these require a more aggressive approach. A pharmacologic initial therapy based on high doses of corticosteroids or interferon  $\alpha$  2a or 2b has gained wide acceptance, but can entail serious side-effects. Vincristine represents a safe and effective treatment option for the management of those alarming hemangiomas.

**KEYWORDS :** *Hemangioma - Vincristine - Infant*

## LES ANGIOMES

Les angiomes constituent un groupe hétérogène d'affections vasculaires, le plus souvent congénitales ou de survenue précoce. Ils peuvent intéresser tous les organes, mais l'atteinte cutanée est la plus fréquente. La majorité des angiomes n'a pas de transmission héréditaire.

La classification des angiomes distingue les hémangiomes et les malformations vasculaires (Tableau I). Les hémangiomes sont des tumeurs régressives, les malformations vasculaires portent sur des capillaires, des veines ou des vaisseaux lymphatiques.

Les *malformations vasculaires* sont présentes dès la naissance; les malformations capillaires (angiomes plans, plus communément appelés «taches de vin») sont toujours visibles et n'évoluent plus (leur surface augmente seulement proportionnellement à la taille de l'enfant) tandis que les autres malformations peuvent se révéler progressivement ou à l'occasion d'une poussée évolutive (traumatisme, puberté, grossesse...). Le handicap causé par ces malformations est souvent esthétique et/ou fonctionnel. En cas de nécessité, laser et chirurgie constitueront les principaux outils thérapeutiques.

Les *hémangiomes* (hémangiomes immatures ou hémangiomes du nourrisson) sont, au contraire, des tumeurs; ils représentent les

tumeurs bénignes les plus fréquentes de l'enfant, survenant chez environ 10 % d'entre eux; ils touchent plus fréquemment les filles (3 à 6 filles/1 garçon).

Il s'agit d'une hyperplasie transitoire du mésenchyme angioformateur, formée par une prolifération clonale bénigne de cellules endothéliales avec formation de néo-vaisseaux (1).

Leur origine est inconnue. Ils pourraient être dus à des mutations somatiques de cellules souches endothéliales ou de cellules endothéliales d'origine placentaire (2).

Les hémangiomes apparaissent le plus souvent dans les premiers jours de vie.

Leur aspect est caractéristique : selon que la tumeur siège dans le derme superficiel, le derme profond ou tout le derme, ils sont classés en hémangiomes superficiels, dermiques purs ou mixtes. Les hémangiomes superficiels forment des plaques peu volumineuses (Fig. 1), mais très

TABLEAU I. TYPES D'ANGIOMES

Types d'angiomes		Evolution
<b>Tumeurs</b>	Hémangiomes	Régression
<b>Malformations :</b>	- capillaires - veineuses - artério-veineuses - lymphatiques - complexes	Stabilité ou aggravation

(1) Hémato-Oncologie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.



Figure 1. Hémangiome étendu du visage.



Figure 2. Hémangiome dermique.



Figure 3. Hémangiome orbito-palpébral.



Figure 4. Hémangiome de la lèvre.



Figure 5. Un syndrome de Kasabach-Merritt.

TABLEAU II. INDICATIONS DE TRAITEMENT DES HÉMANGIOMES

Hémangiomes potentiellement graves	Indications de traitement lorsque l'on constate :
- H. orbito-palpébraux	- occlusion palpébrale (amblyopie)
- H. sous-glottiques	- dyspnée laryngée
- H. étendus du visage	- risque de déformation du visage
- H. des lèvres	- ulcérations (douleurs, séquelles)
- H. région parotidienne	- compression du conduit auditif (surdité)
- augmentation rapide de taille avec aspect chaud, inflammatoire, ecchymotique	- S de Kasabach-Merritt

rouges; les hémangiomes dermiques purs sont bleutés et saillants (Fig. 2).

Leur évolution naturelle est stéréotypée. Leur taille augmente assez rapidement pendant 10 à 12 mois avant de se stabiliser.

Après cette phase de croissance, ils entament une lente phase d'involution en blanchissant en surface puis en diminuant spontanément et progressivement de taille jusqu'à disparition complète. Cette phase dure plusieurs années (5 à 10 ans).

En raison de cette évolution naturelle, la majorité des hémangiomes ne nécessite aucun traitement. Néanmoins, bien que la régression de la composante vasculaire soit totale, des séquelles peuvent persister (cicatrices blanchâtres, résidu fibro-adipeux, peau lâche ...) et, dans ces cas, un traitement à visée esthétique pourra être indiqué chez le grand enfant ou l'adolescent.

A l'inverse, certains hémangiomes (10 à 20 % des cas) mettent en jeu le pronostic esthétique, fonctionnel ou vital par leur localisation ou leurs complications. Ces hémangiomes potentiellement graves (Tableau II) nécessitent une prise en charge thérapeutique active.

- Les localisations potentiellement graves sont les hémangiomes (H.) orbito-palpébraux (risque d'amblyopie, de compression du globe oculaire et/ou d'infiltration du cône orbitaire et des muscles oculo-moteurs) (Fig. 3), les H. étendus du visage (Fig. 1) (malformations cardiaques et neurologiques sous-jacentes), les H. sous-glottiques (obstruction laryngée), les H. des lèvres (Fig. 4) (risque d'ulcération et de déformations avec séquelles importantes), les H. de la région parotidienne (compressions du conduit auditif), les H. miliaires, parfois associés à des angiomes viscéraux hépatiques ou cérébraux (retentissement sur la fonction cardiaque par effet de shunt).

- Les complications sont essentiellement de deux ordres : les ulcérations (très douloureuses, sources de surinfection et de saignements) et le syndrome de Kasabach-Merritt (KM) (Fig. 5) (thrombocytopénie sévère, anémie hémolytique micro-angiopathique et coagulopathie de consommation) qui est grevé d'un taux de mortalité de 30 % environ (3).

## LE TRAITEMENT

En raison du caractère spontanément régressif de la lésion, le plus souvent sans cicatrice, la plupart des hémangiomes ne nécessitent donc qu'une surveillance clinique. En cas de séquel-

les esthétiques, un traitement réparateur ultérieur est souvent préférable à un traitement précoce.

Par contre, les hémangiomes potentiellement graves ou compliqués (Tableau II) relèvent d'un avis spécialisé et justifient une prise en charge médico-chirurgicale multidisciplinaire.

Le traitement de première intention d'un hémangiome grave évolutif est la corticothérapie générale à fortes doses (2 à 3 mg d'équivalent de prednisone par kilo et par jour) pendant une durée prolongée (quelques semaines à quelques mois), en fonction de la réponse clinique. La réponse thérapeutique est cependant très inconstante et/ou transitoire, avec souvent un phénomène de «rebond» lors de la régression thérapeutique; le taux de réponse varie selon les études entre 30 et 60 % (4).

En raison des posologies élevées et de la durée prolongée de cette corticothérapie, indispensables pour observer un bénéfice thérapeutique, ce traitement est entaché de risques non négligeables à court, moyen, et peut-être long terme.

En l'absence de réponse à la corticothérapie, dans les formes graves, un traitement par interféron  $\alpha$  2a ou 2b peut être discuté. Son usage est néanmoins limité et réservé aux enfants âgés de plus de 1 an, en raison de complications neurologiques tardives (paraplégie ou paraparésie spastique), de pathogénie inconnue, survenant dans environ 20 % des cas chez les plus jeunes enfants (5).

Ces toxicités iatrogènes ont conduit à rechercher d'autres traitements pharmacologiques. La vincristine (VCR) apparaît comme un traitement efficace des hémangiomes compliqués cortico-résistants.

La vincristine est un alcaloïde de la pervenche employé de longue date en hématologie pédiatrique. Elle pénètre dans la cellule et se lie à la tubuline interférant avec les mitoses et provoquant l'apoptose des cellules tumorales. Elle est capable de limiter l'angiogenèse induite par le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), produit par les cellules stromales de l'hémangiome et impliqué dans sa croissance (6).

La vincristine est utilisée avec succès chez des nourrissons depuis 1995 (7) dans le syndrome de Kasabach-Merritt (KM) compliquant l'hémangio-endothéliome kaposiforme.

Des essais ponctuels d'utilisation de la VCR dans les hémangiomes graves du petit enfant ont été rapportés (8, 9), et une étude multicentrique sur 15 cas de KM a souligné son efficacité et sa bonne tolérance (10).

Le schéma thérapeutique proposé par les différentes équipes consiste en l'administration initiale de 1 - 1,5 mg/m<sup>2</sup> ou 0,05 - 0,065 mg/kg de VCR par dose et par semaine, par voie intraveineuse lente. La durée du traitement est fonction de l'évolution clinique; le schéma initial est généralement maintenu pendant plusieurs mois, ensuite, les injections sont progressivement espacées, sans réduction de dose.

La vincristine est un traitement bien toléré chez la majorité des patients. Les effets secondaires (moins de 10% des enfants) les plus souvent observés sont de type neuropathique. Une atteinte périphérique mixte de type moteur et sensitif est fréquente, avec perte des réflexes ostéo-tendineux; une atteinte neuropathique de type autonome peut se révéler par des douleurs abdominales, entraîner une constipation opiniâtre avec risque éventuel d'iléus paralytique. La toxicité hématologique est rare, ainsi que l'altération de l'état général ou la perte des cheveux.

Le bénéfice thérapeutique est évident chez la grande majorité des patients (75-100%) (7-10). Dans les phénomènes de KM, l'amélioration des paramètres hématologiques est manifeste en l'espace de quelques semaines (de 2 à 4 semaines) tandis que la régression des lésions cutanées est plus lente et apparaît après quelques mois (de 1 à 4) de traitement, et peut se poursuivre après l'arrêt de la thérapeutique; les phénomènes de rebond souvent observés à l'arrêt de la corticothérapie sont exceptionnels après traitement par vincristine.

## CONCLUSION

Le traitement des hémangiomes graves, qui mettent la vie du nourrisson en péril et laissent de graves séquelles esthétiques ou fonctionnelles, se résume rarement à la seule corticothérapie systémique.

L'interféron  $\alpha$  2a et 2b s'est avéré très efficace, mais la crainte de complications neurologiques en limite aujourd'hui l'utilisation.

La vincristine est apparue comme un traitement efficace, avec des réponses thérapeutiques assez rapides et une toxicité réduite, par rapport aux séquelles liées à la corticothérapie à haute dose prolongée.

Néanmoins, sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique reste à mieux définir; prenant en compte les rapports efficacité, tolérance immédiate et toxicité tardive des diverses propositions thérapeutiques. On peut se demander si la vincristine ne devrait pas être considérée comme

traitement de première intention dans les situations d'hémangiome alarmant.

L'hémangiome infantile grave n'a, pour le moment, tiré que peu de bénéfice des recherches en anti-angiogenèse; l'espoir que ces médicaments plus ciblés puissent être appliqués au traitement des hémangiomes infantiles sévères reste encore lointain.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, et al.— A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *J Clin Invest*, 2001, **107**, 745-752.
2. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al.— Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *Arch Dermatol*, 2001, **137**, 559-570.
3. Esterly NB.— Kasabach Meritt syndrome in infants. *J Am Acad Dermatol*, 1983, **8**, 504-513.
4. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP.— Management of alarming hemangiomas in infancy : a review of 25 cases. *Pediatrics*, 1990, **85**, 491-498.
5. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, Barnes PD, et al.— Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr*, 1998, **132**, 527-530.
6. Rowinsky EK, Donehower RC.— The clinical pharmacology and use of anti microtubule agents in cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther*, 1991, **52**, 35-84.
7. Payarols JP, Masferrer JP, Bellvert CG.— Treatment of life threatening hemangiomas with vincristine. *New Engl J Med*, 1995, **333**, 69.
8. Perez J, Pardo J, Gomez C.— Vincristine-an effective treatment of cortico-resistant life threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol*, 2002, **41**, 197-199.
9. Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, Garzon M.— Kasabach-Meritt phenomenon : a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002, **24**, 459-462.
10. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, et al.— Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Fr Ped*, 2004, **11**, 99-107.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C.Hoyoux, CHR Citadelle, Bd du 12<sup>ème</sup> de Ligne, 4000 Liège, Belgique.  
email : claire.hoyoux@chrcitadelle.be