

Directives suisses pour le traitement par propranolol des hémangiomes infantiles

Alexandra Smith^{a)}, Martin Theiler^{a), b)}, Dagmar Klima Lange^{c)}, Valérie Hauser^{d)}, Regula Angst^{e)}, Michael Seeger^{f)}, Peter Esslinger^{f)}, Dietmar Cholewa^{g)}, Enrico Brönnimann^{h)}, Stéphanie Christen-Zaechⁱ⁾, Anthony S. de Buys Roessingh^{j)}, Kathrin Neuhaus^{k)}, Clemens Schiestl^{k)}, Anne-Marie Calza^{l)}, Giorgio La Scala^{m)} und Lisa Weibel^{a), b)}

Au nom du *Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood (SGVAC)*

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Avec une prévalence de 4–5% (chez les nouveau-nés prématurés jusqu'à 14%), les hémangiomes infantiles (HI) ne sont pas seulement les tumeurs vasculaires les plus fréquentes, mais les tumeurs les plus fréquentes en absolu chez le nourrisson^{1), 2)}.

Connaître les caractéristiques de la croissance des HI et les variantes possibles laissent est d'une importance fondamentale pour les conseils à donner aux parents, pour la planification des contrôles cliniques et le choix du moment pour une intervention thérapeutique. Les HI ne sont pas visibles à la naissance, ou alors seulement sous forme de lésion annonciatrice, ont une croissance rapide pendant la phase précoce de prolifération, surtout entre la 5^{ème} et

8^{ème} semaine de vie, et à 80% de leur taille définitive déjà à l'âge de 3 mois. La phase de prolifération dure encore jusqu'à l'âge de 6–9 mois, connaît un plateau pour entrer, à partir de l'âge d'environ 2 ans, dans une phase de régression durant plusieurs années³⁾.

Malgré l'incidence très élevée des HI, au vu de leur évolution spontanément favorable, la plupart ne nécessitent pas de traitement et régressent entièrement ou ne laissent que des lésions résiduelles minimales. Le *tableau 1* résume les données principales des connaissances actuelles sur les HI.

Environ 10% des HI nécessitent pourtant une attention particulière:

1. Hémangiomes qui entravent des fonctions vitales (risque d'obstruction, d'insuffisance cardiaque par un gros volume de shunt)
2. HI avec ulcération ou risque d'ulcération
3. HI laissant une probable lésion inesthétique durable³⁾.

- a) Abteilung für Pädiatrische Dermatologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich
- b) Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Gloriastrasse 31, CH-8091 Zürich
- c) Kinderchirurgische Klinik, Ostschweizer Kinderspital, Claudiusstrasse 6, CH-9006 St. Gallen
- d) Pädiatrische Dermatologie, Ostschweizer Kinderspital, Claudiusstrasse 6, CH-9006 St. Gallen
- e) Kinderklinik, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH-5001 Aarau
- f) Kinderchirurgische Klinik, Luzerner Kantonsspital, Kinderspital, CH-6000 Luzern 16
- g) Klinik für Kinderchirurgie, INSELSPITAL, Universitätsspital Bern, Freiburgstrasse, CH 3010 Bern,
- h) Abteilung für Kinderchirurgie, Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB, Spitalstrasse 33, CH-4056 Basel
- i) Service de Dermatologie Pédiatrique, Centre Hospitalier, Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne
- j) Service de chirurgie pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), CH-1011 Lausanne
- k) Zentrum für brandverletzte Kinder, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich
- l) Service de Dermatologie et vénéréologie, Hôpitaux Universitaires Genève, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Genève
- m) Centre Universitaire Romand de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, HUG, 6, rue Willy Donzé, CH-1211 Genève 14

L'indication au traitement de ces hémangiomes ne fait pas de doute.

L'effet et la tolérance excellents du traitement systémique par propranolol, documentés entre temps par deux études randomisées et contrôlées, incitent à un élargissement de l'indication au traitement, notamment lorsqu'on craint de possibles séquelles cosmétiques^{4), 5)}. La décision pour ou contre le traitement devient donc de plus en plus complexe et nécessite une grande expérience du médecin traitant.

Le propranolol révolutionne le traitement des hémangiomes infantiles

La découverte fortuite, pionnière, publiée le 8 juin 2008 dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)*, de l'exceptionnelle efficacité du propranolol sur les HI prolifératifs, a révolutionné le traitement des hémangiomes⁶⁾. Le bêtabloquant non-sélectif propranolol était connu, depuis plus de 50 ans, surtout en cardiologie pédiatrique pour le traitement e.a. des tachycardies supra-ventriculaires et des cardiomyopathies hypertrophiques. L'excellente réponse des HI au traitement par propranolol a été documenté pour 96–98% des patients, avec des effets indésirables minimes et généralement transitoires par 500 case reports/séries de patients, deux études randomisées et contrôlées ainsi qu'une méta-analyse avec plus de 1000 cas rapportés^{4), 7)–9)}. Le propranolol est ainsi devenu, en très peu de temps, le traitement de

Fiche signalétique hémangiome infantile

1. **Incidence:** 4–5% des nouveau-nés^{1), 2)}.
2. **Facteurs de risque connus:** filles, prématurés, grossesses multiples, troubles de l'unité utéro-placentaire, caucasiens, âge de la mère e.a.^{2), 18)}
3. **Pathogenèse:** inconnue à ce jour. Différentes théories¹⁹⁾, e.a.:
 - a) Mutation somatique des cellules souche des hémangiomes
 - b) Hypoxie pendant la prolifération cellulaire
 - c) Théorie du placenta
4. **Histologie:** GLUT 1 positive
5. **Caractéristiques de la croissance:** croissance maximale entre la 5^{ème} et 8^{ème} semaine de vie¹⁵⁾.
6. **Classement²⁰⁾:**
 - a) selon la croissance: superficiel, profond, mixte, «minimal growth»
 - b) selon l'extension: focal, segmentaire, multifocal
7. **Thérapie:**
 - a) HI complexes, thérapie de 1^{er} choix: propranolol
 - b) HI superficiels, plutôt petits: év. bêtabloquants topiques, réévaluation régulière
 - c) Lésions résiduelles gênantes: intervention chirurgicale et/ou laser à colorant pulsé

Tableau 1: Fiche signalétique de l'hémangiome infantile

Algorithme: traitement systémique par propranolol d'hémangiomes infantiles complexes

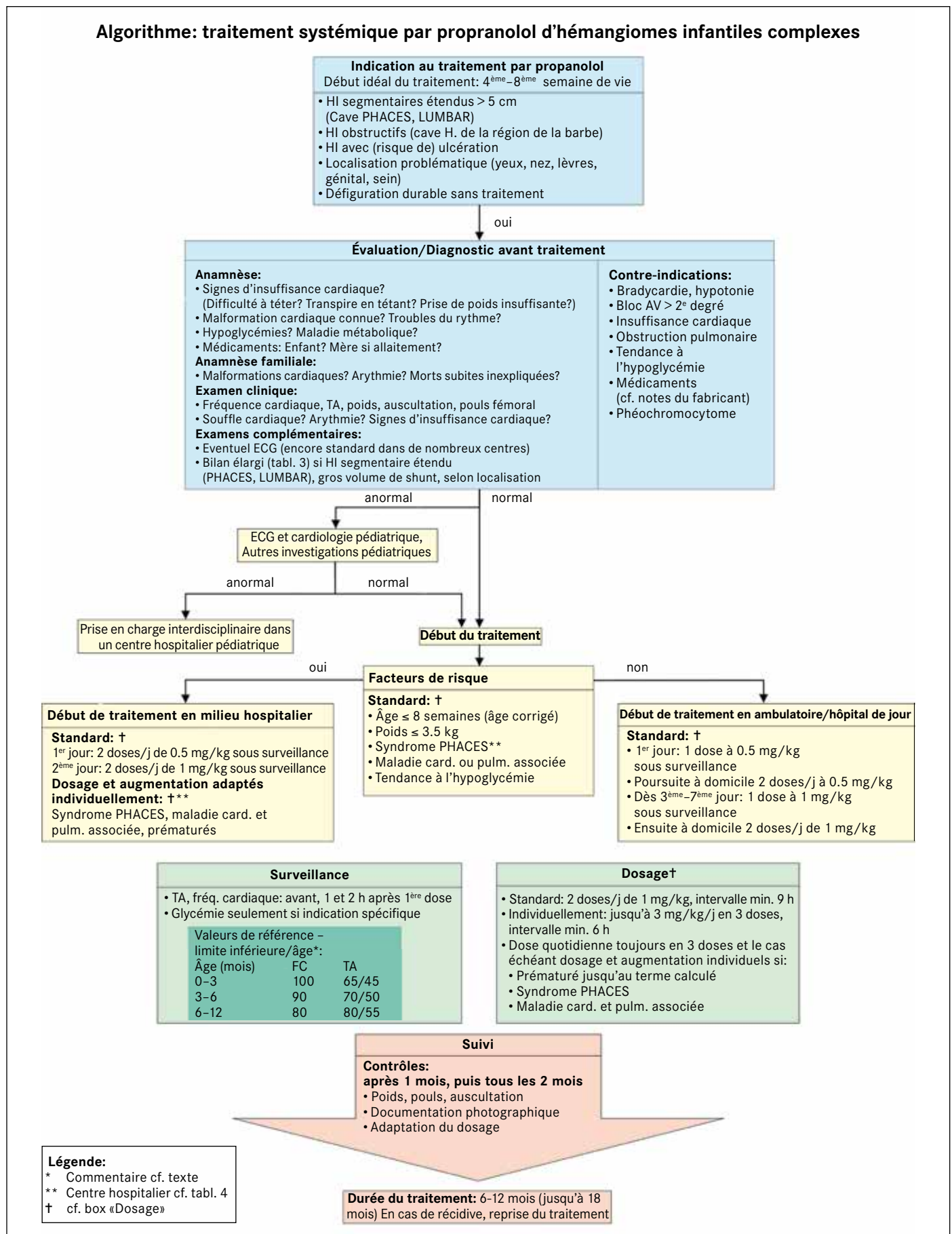


Figure 1: Algorithme: traitement systémique par propranolol d'hémangiomes infantiles complexes

premier choix pour les HI complexes. La publication en 2015, dans *l'European Journal of Pediatrics*, des recommandations de consensus européennes concernant l'indication, la conduite et le suivi du traitement par propranolol, recommandations qui représentent aussi, dans les grandes lignes, la base des directives suisses⁹), constitue un jalon supplémentaire. Depuis 2014 le propranolol est officiellement admis en Suisse par Swissmedic pour le traitement des HI complexes, sous forme de sirop (Hemangiol[®], Pierre Fabre). Faisant suite à la recommandation de l'Office fédéral des assurances sociales (OFAS) de 2015, les coûts du traitement sont pris en charge par l'Assurance invalidité (OIC chiffre 311). L'information médicale concernant le médicament se base sur les résultats de l'étude multicentrique randomisée et contrôlée⁵); nous en tenons compte dans nos recommandations. Cet article illustre à l'aide d'un algorithme l'application pratique des recommandations de traitement, tout en prenant en compte les conditions suisses (figure 1).

Mode d'action

Le propranolol est indiqué pour le traitement des HI (GLUT1 positif à l'histochimie) et *n'a pas* d'effet convaincant sur d'autres anomalies vasculaires (tableau 2), notamment pas sur les hémangiomes congénitaux GLUT1-négatifs, qui se présentent déjà à la naissance dans leur forme définitive et connaissent une involution soit rapide, partielle ou alors absente («*Rapidly, Partially, Non-Involving Congenital Hemangioma*», RICH, PICH, NICH). Le mécanisme d'action du propranolol sur les

HI prolifératifs n'est toujours pas connu. Les trois mécanismes suivants, qui s'imbriquent partiellement, sont discutés^{10), 11)}:

1. Vasoconstriction («palissement») et «ramollissement» rapides des HI
2. Inhibition de l'angiogénèse par une restriction/suppression des gènes VEGF et bFGF (arrêt de croissance)
3. Induction de l'apoptose des cellules endothéliales des capillaires (régression).

Expériences thérapeutiques – sécurité et effets indésirables

La profusion de données de ces sept dernières années à propos du traitement des HI par propranolol ainsi que les décennies d'expérience des cardiologues pédiatres dans le traitement de nourrissons avec ce médicament, nous permettent aujourd'hui un traite-

ment basé sur l'évidence, avec un très haut degré de sécurité concernant le dosage, le suivi et les effets indésirables. Dans l'étude multicentrique internationale de phase II/III, randomisée et contrôlée en double aveugle (DBCT) déjà citée de Léauté-Labrèze et coll.⁵), 456 nourrissons âgés de 5 semaines à 5 mois avec un HI nécessitant un traitement, ont reçu un placebo ou un des régimes thérapeutiques suivants:

1 ou 3 mg/kg/jour de propranolol (Hemangiol[®]) pendant 3 ou 6 mois, en 2 doses quotidiennes à un intervalle de 9 heures.

La formule avec 3 mg/kg/jour pendant une durée de 6 mois s'est avérée supérieure aux autres⁵). Les effets indésirables du traitement sont, dans la plupart des cas, bénins et transitoires et n'ont que très rarement nécessité l'interruption du traitement. Les symptômes

Anomalies vasculaires: classification ISSVA

Tumeurs vasculaires	Malformations vasculaires
Bénignes: <ul style="list-style-type: none"> • Hémangiomes infantiles (HI) • Hémangiomes congénitaux (RICH, NICH, PICH) • Tufted angioma • Granulome pyogénique 	Simples: <ul style="list-style-type: none"> • Malformation capillaire • Malformation lymphatique • Malformation veineuse • Malformation artério-veineuse
Localement agressifs ou borderline: <ul style="list-style-type: none"> • Hémangioendothéliome Kaposiforme 	Mixtes
Malignes	Associées à d'autres anomalies

Tableau 2: Anomalies vasculaires: classification ISSVA

Adapté, simplifié d'après: Wassef, M. et coll. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies, *Pediatrics*. 2015; 136(1): e203-14

HI avec de possibles malformations et complications associées.

Caractéristiques HI	Associations possibles	Diagnostic
Hémangiome segmentaire > 5 cm	Syndrome PHACES?	Angio-IRM (tête, cou), US, avant thérapie! Ophthalmologie, TSH
	Syndrome LUMBAR?	US abdominal + spinal, év. IRM/Angio-IRM du bassin et de l'abdomen, cf. littérature ²¹⁾
HI multiples (nombre >5)	Hémangiomes du foie?	US abdominal, si négatif à év. répéter selon l'évolution, TSH
Hémangiomes sous-cutanés étendus	1. Vérifier le diagnostic, DD? 2. Complications ? a) Obstruction? b) Volume du shunt?	US duplex, év. IRM Si volume de shunt important: US, TSH
Localisation problématique: A Paupière supérieure B. en "barbe"	A. Axe optique? Glaucome? B. «Barbe»: cave association possible d'hémangiome des voies respiratoires supérieures ²²⁾	A. Ophthalmologie (urgente!!!) B. Si symptômes (stridor, etc.): ORL

Tableau 3: HI avec de possibles malformations et complications associées

observés le plus fréquemment, souvent uniquement pendant la phase initiale du traitement, étaient entre autres: une discrète acrocyanose, des diarrhées, des troubles du sommeil, une irritabilité, des «bronchites»⁵⁾. Ont aussi été notés une diminution moyenne de la fréquence cardiaque de 3 bpm et de la pression systolique de 3 mmHg pendant la première heure après l'administration du médicament⁵⁾. Très rarement ont été observés une hypoglycémie symptomatique, des bradycardies, une hypotension ou un bronchospasme⁵⁾. Par une évaluation minutieuse avant le traitement, un suivi adéquat et une instruction précise des parents, le risque de ces événements est réduit à un minimum (*figure 1*). La question d'éventuels effets indésirables à long terme, notamment d'effets cognitifs et sur le comportement des enfants traités, font l'objet de discussions d'experts et de futures études prospectives. A l'origine de ces questionnements se trouvent des réflexions théoriques sur la pharmacocinétique de cette substance hautement lipophile. Labrèze et coll. attirent explicitement l'attention sur le fait que jusqu'ici aucun cas avec des troubles de ce type n'a été décrit chez des enfants, alors que le propranolol a été, ces derniers 40 ans, le bêtabloquant le plus fréquemment utilisé et le mieux documenté à l'âge pédiatrique¹³⁾.

Directives suisses pour le traitement d'hémangiomes problématiques par propranolol

Indications et choix du bon moment pour débiter le traitement

Pour environ 10% des HI l'indication au traitement systémique par bêtabloquants est évidente (*figure 1*)⁸⁾. On peut attribuer les HI nécessitant un traitement à trois catégories³⁾:

1. HI qui entravent des fonctions vitales (risque d'obstruction de l'axe visuel, des voies respiratoires, des oreilles, ou d'insuffisance cardiaque par un gros volume de shunt)
2. HI avec risque d'ulcération (*figure 2*)
3. HI avec défiguration durable.

1a) Posterior fossa malformation, Hemangioma of the Face/neck, Arterial anomalies, Coarctation of the aorta and Cardiac defects, Eye abnormalities, Sternal defects.

1b) Lower body hemangioma, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, arterial anomalies, Renal anomalies.

Les excellentes données concernant le traitement systémique par propranolol, font que nous sommes confrontés de plus en plus fréquemment à un collectif de patients dans une «zone grise», c'est à dire présentant des «HI avec possible atteinte cosmétique», situations qui demandent une approche critique. Non seulement poser l'indication mais aussi considérer les éventuels diagnostics différentiels exige du médecin traitant une connaissance détaillée des anomalies vasculaires et des tumeurs de la petite enfance (tel rhabdomyosarcome, fibromyosarcome, myofibrome) (*tableau 2*).

Avant d'initier un traitement par bêtabloquants, les enfants avec un hémangiome dit segmentaire (hémangiome en plaque, *figure 3*) doivent être investigués à la recherche d'un syndrome PHACES^{1a)} ou d'un syndrome LUMBAR^{b)} (*tableau 3*)¹⁴⁾.

Si l'indication au traitement par bêtabloquants est donnée, celui-ci devrait débiter le plus tôt possible, idéalement entre la 4^{ème} et 10^{ème} semaine de vie. Comme déjà mentionné, la croissance de l'HI est la plus rapide pendant la phase précoce de prolifération, entre la 5^{ème} et 8^{ème} semaine¹⁵⁾. Cela permet d'obtenir un meilleur résultat et d'éviter des séquelles irréversibles comme l'atrophie cutanée, la formation de cicatrices ou de tissu conjonctif excédentaire (*figure 4*). L'enfant devrait être adressé dans les meilleurs délais, idéalement à l'âge de 4-5 semaines. La télédermatologie, disponible dans plusieurs centres en Suisse, s'avère très utile dans ces situations, puisqu'elle permet une évaluation rapide des lésions¹⁵⁾. La sensibilisation des obstétriciens et des pédiatres assurant le suivi périnatal est importante, 65% des HI se manifestant pendant la première semaine de vie par des lésions annonciatrices (*figure 5*)¹⁴⁾.

HI pris en charge dans un centre hospitalier

- Hémangiomes multiples > 5 (cave hémangiomes du foie)
- Hémangiomes ulcérés
- Hémangiomes potentiellement obstructifs
- Hémangiomes segmentaires étendus (> 5 cm): recherche d'un syndrome PHACES, LUMBAR
- Maladies cardiaques et/ou pulmonaires associées
- Prématurs jusqu'au terme calculé
- Hémangiomes étendus avec shunt potentiellement volumineux (cave insuffisance cardiaque)

Tableau 4: HI pris en charge dans un centre hospitalier.

La croissance des HI qui nécessitent potentiellement un traitement, exige un suivi étroit. Pour fixer les intervalles de contrôle, la «règle de Höger» a fait ses preuves¹⁰⁾:

Âge en mois = intervalle d'évaluation en semaines

Initiation du traitement: où et par quel médecin?

Le traitement devrait se faire par un médecin expérimenté dans l'appréciation d'anomalies vasculaires et la prise en charge de nourrissons. De plus, le traitement devrait être mis en route dans une institution qui est en mesure de traiter des complications aiguës chez le nourrisson⁸⁾. Les patients avec d'éventuelles malformations ou complications associées à l'HI ainsi que les nourrissons avec des maladies concomitantes ou les prématurés devraient être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire dans un centre hospitalier (*tableau 4*).

Diagnostic et traitement

Avant de débiter le traitement, l'enfant sera soigneusement examiné afin d'identifier d'éventuelles contre-indications (*figure 1*). Le cas échéant seront demandées des investigations complémentaires pédiatriques ou en cardiologie pédiatrique. L'ECG n'est pas un élément obligatoire de l'évaluation, bien



Figure 2: Hémangiome infantile de la lèvre inférieure avec ulcération débutante (flèche).



Figure 3: Grand hémangiome en plaque.

qu'encore effectué dans certains centres⁸⁾. Les HI qui exigent un bilan plus approfondi sont énumérés dans le *tableau 4* et devraient être pris en charge dans un centre spécialisé.

Initiation du traitement en ambulatoire ou en milieu hospitalier?

Le choix de débiter le traitement en ambulatoire ou en milieu hospitalier dépend de facteurs définissant les patients à risque accru de complications (hypoglycémies, apnées, effets indésirables cardiovasculaires) (*figure 1*). L'intervalle d'une semaine avant l'augmentation de la dose, conseillé par le fabricant, pour l'introduction du traitement n'est pas toujours réalisable en clinique, ainsi nous conseillons un intervalle minimal de 2-3 jours.

Dosage

Nous adhérons à la recommandation du groupe d'experts européens qui vise une dose cible de 2-3 mg/kg/jour⁸⁾. L'expérience clinique et la plupart des études publiées mettent en évidence une excellente réponse avec une dose de 2 mg/kg/jour. Nous recommandons donc de réserver des dosages plus élevés à des cas particuliers (nécessité d'une réponse urgente ou effet insuffisant avec une dose de 2 mg/kg/jour) (*figure 1*). Deux doses quotidiennes en lieu et place des trois administrées généralement jusqu'ici représentent un allègement appréciable pour les familles et devraient être visées, à moins qu'il existe une contre-indication (*figure 1*). Lorsque la dose dépasse 2 mg/kg/jour, en présence d'une maladie cardiaque ou pour les prématurés jusqu'à la date calculée du terme, nous conseillons néanmoins de répartir la dose quotidienne sur trois prises.

Les anomalies vasculaires cérébrales sont les malformations extra-cutanées les plus fréquemment associées au syndrome PHACES¹⁴⁾. L'éventuelle réduction de la perfusion cérébrale dans le cadre d'un traitement par bêta-bloquants comporte le risque d'ischémie cérébrale; pour ces patients l'introduction du traitement se fera lentement avec une adaptation personnalisée des doses, sous surveillance stricte dans un centre spécialisé.

Suivi et information des parents

Lors de l'introduction du traitement, le gold standard de la surveillance consiste à mesurer la pression artérielle et la fréquence cardiaque avant la première dose de propranolol ainsi qu'une et deux heures après. Lorsque l'introduction se fait en ambulatoire, le patient peut ensuite regagner son domicile, avec des instructions précises pour les parents. Quand le traitement est commencé en milieu hospitalier, ces contrôles sont effectués après chaque prise de médicament. Les valeurs de référence dans l'algorithme correspondent à la norme inférieure pour l'âge (*figure 1*)¹⁶⁾. Pendant les phases de sommeil profond, des valeurs plus basses (surtout de la fréquence cardiaque) sont acceptables, notamment chez les jeunes nourrissons. Ces valeurs ne peuvent à notre avis par contre pas être considérées comme limite inférieure pour le suivi¹⁶⁾. Les contrôles de la glycémie ne sont pas nécessaires de routine et restent réservés à des indications spécifiques. La famille doit être instruite sur l'utilisation de la pipette (p.ex. dosage en milligrammes et pas en millilitres pour Hémangiol[®]), l'observation des intervalles entre les doses ainsi que l'identification des possibles effets indésirables. Afin d'éviter

les hypoglycémies et les complications pulmonaires, la transmission claire des trois messages-clé suivants est essentielle:

1. Administration du médicament toujours lors d'un repas
2. Suspendre la médication lorsque l'enfant mange moins, en cas de diarrhées (p.ex. gastroentérite) ou d'un état général diminué suite à une infection hautement fébrile
3. Suspendre la médication en cas de bronchite obstructive (consultation du pédiatre en cas de toux).

Après une interruption du traitement, celui-ci peut être repris avec la dose préalablement atteinte.

La remise d'une brochure d'information pour parents, au moment où l'indication au traitement est posée, s'est avérée utile au niveau international et est recommandée¹⁷⁾.

Durée du traitement et suivi

L'étude multicentrique randomisée et contrôlée a montré qu'après 6 mois de traitement et suite à l'arrêt de celui-ci, jusqu'à 35% des HI ont connu une certaine aggravation et 10% des cas une prolifération nécessitant la reprise du traitement⁵⁾. Cela correspond à notre expérience clinique: il a été démontré qu'après une durée de traitement de 12 mois le taux de rebond est, à 5%, significativement inférieur⁸⁾. Comme le groupe d'experts européen, nous recommandons donc de poursuivre le traitement suffisamment longtemps, si nécessaire jusqu'à 12 mois ou, selon le type d'hémangiome, même plus longtemps (*figure 1*).

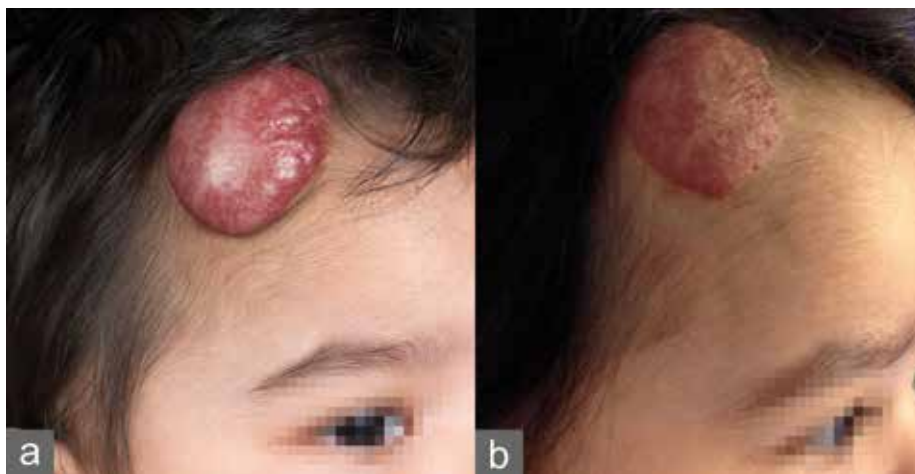


Figure 4: Hémangiome référé trop tard (a): en raison de la prolifération déjà très importante de la composante superficielle, un résultat idéal (b) n'est plus possible malgré le traitement systémique par propranolol.



Figure 5: Typique lésion annonciatrice d'hémangiome infantile.

Références

- 1) Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric dermatology* 2008; 25: 168–173.
- 2) Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *The British journal of dermatology* 2014; 170: 907–913.
- 3) Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *The British journal of dermatology* 2013; 169: 20–30.
- 4) Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128: e259–266.
- 5) Léauté-Labrère C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 735–746.
- 6) Léauté-Labrère C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2649–2651.
- 7) Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric dermatology* 2013; 30: 182–191.
- 8) Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MC, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European journal of pediatrics* 2015; 174: 855–865.
- 9) Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *European journal of pediatrics* 2011; 170: 493–501.
- 10) Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *The British journal of dermatology* 2010; 163: 269–274.
- 11) Yuan WL, Jin ZL, Wei JJ, Liu ZY, Xue L, Wang XK. Propranolol given orally for proliferating infantile haemangiomas: analysis of efficacy and serological changes in vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in 35 patients. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2013; 51: 656–661.
- 12) Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *The British journal of dermatology* 2015; 172: 13–23.
- 13) Labrère C, Voisard JJ, Delarue A, Moore N. Risk of neurodevelopmental abnormalities in children treated with propranolol. *The British journal of dermatology* 2015.
- 14) Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 1447–1456.
- 15) Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012; 130: e314–320.
- 16) Hartman ME, Cheifetz IM. Pediatric Emergencies and Resuscitation. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA. USA: Elsevier Saunders; 2011. p. 280, Table 262.281.
- 17) Martin K, Blei F, Chamlin SL, Chiu YE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers. *Pediatric dermatology* 2013; 30: 155–159.
- 18) Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *The New England journal of medicine* 1999; 341: 173–181.
- 19) Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *European journal of pediatrics* 2015; 174: 97–103.
- 20) Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: e203–214.
- 21) Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *The Journal of pediatrics* 2010; 157: 795–801.e791–797.
- 22) Guye E, Chollet-Rivier M, Schroder D, Sandu K, Hohlfeld J, de Buys Roessingh A. Propranolol treatment for subglottic haemangioma. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2011; 96: F263–264.

Correspondance

Dr Alexandra Smith et Dr Lisa Weibel
 Abteilung für Pädiatrische Dermatologie
 Universitäts-Kinderspital Zürich
 Steinwiesstrasse 75
 CH-8032 Zürich
lisa.weibel@kispi.uzh.ch