

Injection Intralesionnelle D'anti-Vegf Dans La Prise En Charge Des Hemangiomes Palpebraux Infantiles

H. Nyinko Aboughé¹, W. Jouidi², Y. Bencharki³, K. Naya⁴, A. Berraho⁵

¹(service ophtalmologie B du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina de Rabat (Maroc))

²(service ophtalmologie B du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina de Rabat (Maroc))

³(service ophtalmologie B du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina de Rabat (Maroc))

⁴(service ophtalmologie B du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina de Rabat (Maroc))

⁵(service ophtalmologie B du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina de Rabat (Maroc))

Résumé: L'hémangiome infantile est une prolifération hyperplasique transitoire du mésenchyme angioformateur, formée, d'une grosse masse cellulaire avec multiplication cellulaire endothéliale alimentée par des néo vaisseaux. Cliniquement, il se présente comme une masse ou une tache cutanée, de couleur rouge-framboise et peu dépressible, caractérisée par un développement explosif durant la première semaine ou le premier mois de la vie. Le diagnostic est essentiellement clinique, le recours à des examens complémentaires est justifié. Les complications principales sont l'amblyopie chez un enfant en pleine période critique de son expérience visuelle. Il existe par ailleurs des complications locales : la nécrose, l'infection, l'ulcération, et le saignement. La localisation palpébrale compromet ainsi non seulement le pronostic esthétique mais aussi le pronostic fonctionnel oculaire. L'évolution naturelle est la régression spontanée au bout de quelques mois. Cependant, dans les formes sévères le diagnostic est précoce (clinique et radiologique), et le traitement urgent garde une place primordiale. Le traitement de première intention est la corticothérapie locale et générale. Sinon l'interféron ou la vincristine. Le but de notre travail est d'évaluer l'effet des anti-VEGF sur les HI palpébraux par rapport à un groupe témoin à travers une série de cas suivis en consultation d'ophtalmologie au service d'ophtalmologie B à l'hôpital des spécialités de Rabat entre janvier 2019 et septembre 2019.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude longitudinale prospective concernant 10 patients ayant consulté pour un hémangiome infantile palpébral en consultation d'ophtalmologie à l'hôpital des spécialités de Rabat entre janvier 2019 et septembre 2019. Cinq patients ont reçu 3 injections d'anti-VEGF (Avastin) qui a été démarré après accord favorable de tous les parents. Les 5 autres patients, dont les parents n'ont pas accepté la mise en route du traitement par Avastin, sont restés sous simple surveillance. Les patients ont été suivis régulièrement en consultation une fois tous les mois et ceci même après arrêt du traitement pour le groupe traité par avastin. Résultats : Nous avons étudié l'évolution des lésions dans les deux groupes après 2mois en moyenne de suivi. Dans le groupe 1, une régression des HI a été notée chez 3 patients. Par contre, un état stationnaire a été noté chez les 2 autres patients. Par ailleurs, dans le groupe 2, aucun patient n'a connu de régression des lésions, un état stationnaire a été retrouvé chez seulement 1 patient et une augmentation lentement progressive chez 4 patients. Au total, l'amélioration a été objectivée chez 3 patients (60%) dans le groupe 1. En revanche, il n'y a pas eud'amélioration dans le groupe 2. Cette différence était statistiquement très significative ($p < 0,0001$).

Discussion :

L'hémangiome palpébral peut être difficile à enlever chirurgicalement, surtout s'il est important. Le traitement peut être recherché pour des raisons liées à la régression, au confort physique et fonctionnel ou pour prévenir les traumatismes accidentels et les saignements. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé entièrement recombinant qui se lie à toutes les isoformes du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF-A). Le bevacizumab intravitréen, seul ou en association, a été décrit dans le traitement de l'hémangiome capillaire rétinien, où une surexpression du VEGF est également observée [12,13]. De plus, son efficacité a également été rapportée dans le traitement des hémangiomes choroïdiens par administration intra-vitréenne. Le premier cas d'utilisation de bevacizumab dans l'hémangiome cutané a été signalé en 2012 par l'équipe Laura L et al. Le traitement intralésionnel anti-VEGF de l'hémangiome capillaire présente ainsi une alternative potentielle comme traitement d'appoint à la chirurgie ou comme traitement alternatif pour le traitement des lésions non résolutive. La régression du tissu vasculaire a été démontrée dans notre étude avec des taux satisfaisants. Conclusion : Outre son efficacité, les injections d'anti-VEGF présentent plusieurs avantages, le plus considérable étant le risque très minime d'effets secondaires. Il faudra bien sûr que de plus larges études randomisées soient réalisées pour confirmer ce rapport bénéfice/risque très favorable et permettre l'obtention d'une éventuelle AM.

Key Word: Hémangiome-enfant-anti-VEGF

I. Introduction

Les Hémangiomes palpébraux sont les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquentes du nourrisson, leur physiopathologie reste encore mal élucidée.

Depuis 1996, Une classification adoptée par l'International Society for the Study of Vascula Anomalies (ISSVA), regroupe deux grandes catégories d'anomalies vasculaires : Les tumeurs vasculaires bénignes dont fait partie l'hémangiome palpébrale et les malformations vasculaires bénignes. La majorité des Hémangiomes infantiles se développent au cours des premières semaines de vie, ils se constituent en 3 à 6 mois, leur croissance est rapide habituellement durant les 3 premiers mois, puis ils se stabilisent et régressent spontanément sur une durée de 3 à 7 ans. L'hémangiome infantile peut être cutané, sous-cutané ou mixte. Les hémangiomes infantiles (HI) sont donc des tumeurs bénignes de l'endothélium vasculaire. Du fait de leur involution spontanée, la plupart des hémangiomes palpébraux ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique et une simple surveillance est généralement suffisante. En revanche, dans certains cas, un traitement est nécessaire, vu le risque de complications (ptosis, restrictions des mouvements oculaires, et surtout l'amblyopie) en plus du préjudice esthétique qu'ils peuvent engendrer. De nos jours, nous n'avons toujours pas de traitement efficace et à faible risque. Il existe de nombreux médicaments disponibles pour les traiter, notamment la politique d'attente et de surveillance, la thérapie au laser, les médicaments systémiques et locaux, la sclérothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. Pour obtenir les meilleurs résultats de traitement, le protocole de traitement doit être individualisé, complet et séquentiel. [1], [2] Des études ont confirmé l'importance de la voie du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) dans l'HI et le fait qu'il s'agisse d'un stimulus majeur responsable de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse. [3] L'Injection intra lésionnelle d'anti-VEGF dans la prise en charge des hémangiomes palpébraux, bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé totalement recombinant qui se lie à tous les systèmes endothéliaux vasculaires, Isoforme du facteur de croissance A (VEGF-A). Le bevacizumab intravitréen, seul ou en association, a été décrit dans le traitement de l'hémangiome capillaire rétinien, où une surexpression du VEGF est également observée [4]. De plus, son efficacité a également été rapportée dans le traitement des hémangiomes choroïdiens par administration intravitréenne [5]. Sur la base de ces observations réussies, l'utilisation locale d'un traitement par anti-VEGF dans les hémangiomes capillaires palpébraux pourrait constituer un traitement prometteur. Ainsi, en tenant compte du rôle important joué par le VEGF dans la physiopathologie de l'HI et de l'effet anti-angiogénique de l'Avastin® utilisé dans de nombreuses pathologies néovasculaires en ophtalmologie, nous avons émis l'hypothèse que les injections d'anti-VEGF seraient d'un apport utile à la munition locale, limitée, contre l'HI [6].

Le but de notre travail est d'évaluer l'effet des anti-VEGF sur les HI palpébraux par rapport à un groupe témoin à travers une série de cas suivis en consultation d'ophtalmologie au service d'ophtalmologie B à l'hôpital des spécialités de Rabat entre janvier 2019 et septembre 2019. L'importance de notre travail est de présenter un médicament potentiellement prometteur pour une maladie commune mais parfois débilitante pendant la petite enfance et peut encourager les chercheurs cliniques, en particulier ceux qui ont accès à ce médicament, à mener des essais supplémentaires sur ce sujet.

II. Patients et Méthode

Nous avons mené une étude longitudinale prospective concernant 10 patients ayant consulté pour un hémangiome infantile palpébral en consultation d'ophtalmologie à l'hôpital des spécialités de Rabat entre janvier 2019 et septembre 2019. Cinq patients ont reçu 3 injections d'anti-VEGF (Avastin) qui a été démarré après accord favorable de tous les parents. Ceci avait intéressé les enfants porteurs d'HI palpébraux, compliqués dans 1 cas ayant nécessité une exérèse chirurgicale préalable puis injection intra-lésionnelle suite à la récurrence.



Figure 1 : Vue de face de l'hémangiome palpébrale avant la chirurgie HSR –Ophtalmologie B



Figure 2 : Aspect TDM : montre à droite un processus lésionnel de la région palpébrale supérieure, grossièrement ovalaire, bien limitée, de contour régulier, renfermant des zones de densité grasseuse se réhaussant de façon intense et hétérogène après injection de produit de contraste mesurant : 40* 38*23mm(AP*H*T) HSR –Ophtalmologie B



Figure 3 : Image à 2 mois après la chirurgie HSR –Ophtalmologie B

• Critères d'inclusion dans l'étude : Ont été inclus donc, les patients ayant eu un traitement antérieur ainsi que les patients qui avaient une contre-indication aux bêtabloquants par voie orale, ou encore les patients chez qui un traitement per os ne pouvait être instauré à cause des difficultés de suivi. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Par ailleurs, la durée du traitement était fixée au préalable à 3 injections espacées d'un mois, le traitement était maintenu tant qu'il était bien toléré et efficace sur l'HI. L'avastin a été administré en injection intra lésionnelle à la dose de 1.25 mg dans 0.05 ml, suivi d'un massage léger. Les 5 autres patients, dont les parents n'ont pas accepté la mise en route du traitement par Avastin, sont restés sous simple surveillance. Les patients ont été suivis régulièrement en consultation une fois tous les mois et ceci même après arrêt du traitement pour le groupe traité par avastin. A chaque consultation un examen clinique était réalisé, une photo de l'hémangiome était prise et classée par le même évaluateur, et les effets secondaires ont été recherchés. Le critère principal d'évaluation était le changement de la taille et de l'étendu de la coloration rouge de l'HI en comparant chaque photo avec la précédente. Le critère principal de jugement de l'efficacité était la régression des lésions de 50% et plus par rapport à leurs tailles initiales. Le pourcentage de régression a été calculé par la formule suivante : Taille initiale- taille finale par rapport à la taille initiale.

• Informations recueillies

Les informations d'intérêt étaient recueillies à partir du dossier médical de chaque patient et de photographies et/ ou clichés d'imagerie. Les données démographiques et cliniques recueillies dans le dossier médical de chaque enfant concernaient :

* Les caractéristiques démographiques concernant l'enfant :

- Les éventuelles complications durant la grossesse (en ciblant les complications pouvant être à l'origine d'une hypoxie anténatale ou périnatale),
- Le terme de la grossesse,
- Le mode d'accouchement,
- Taille / poids / périmètre crânien à la naissance,
- D'éventuels antécédents de souffrance fœtale à l'accouchement,
- Un éventuel passage en unité de réanimation après la naissance,

- Les antécédents médico-chirurgicaux de l'enfant et les antécédents médicaux familiaux significatifs. L'analyse des données a été de type descriptif et bi varié. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs fréquences et pourcentages, les variables quantitatives par les mesures de tendances centrales et les mesures de dispersion.

La comparaison de pourcentage a fait appel au test de chi carré, avec un seuil de signification statistique fixé à 5%.

* L'efficacité thérapeutique était objectivée par :

- La cicatrisation de l'HI
- disparition des croûtes / amélioration de l'ulcération (cicatrisation partielle)
- croûtes améliorées mais persistantes / Aucune amélioration de l'ulcération ou de l'état croûteux.

- La qualification de la couleur de l'HI pour la composante superficielle de l'HI (rouge vif / rouge terni / rosé / télangiectasies / aucune composante superficielle visible) et pour la composante profonde (halo bleuté soutenu / halo bleuté modéré à faible / aucune composante profonde visible).

- La cinétique de croissance de l'HI: diminution de volume significative / diminution de volume médiocre / volume stable / augmentation de volume médiocre / augmentation de volume significative.

* La tolérance au traitement était appréhendée par le recueil des effets secondaires observés et possiblement imputables au propranolol systémique. En ce qui concerne le contrôle de la régression de l'HI nous nous sommes basés sur l'écho-doppler réalisé chez tous les patients ayant reçu 3 injections de bevacizumab.



Figure 4 : Image montrant l'évolution après 5 mois chirurgie et 3 injections d'anti-VEGF : Régression de plus de 80% de la lésion. HSR –Ophtalmologie B



Figure5 : Image à gauche à la première injection d'anti- VEGF et à droite après la 3ème injection d'anti-VEGF. HSR –Ophtalmologie B



Figure 6: à gauche image d'un hémangiome de la paupière inférieure après à J15 de la première injection de bevacizumab, et à droite image de la lésion après 3 injections d'anti-VEGF. HSR – ophtalmologie B

III. Résultats

Nous avons retenu 10 patients porteurs d'HI palpébraux, cinq d'entre eux ont reçu du bevacizumab en intralésionnel (groupe 1) et cinq n'ont reçu aucun traitement (groupe 2). Le Tableau I montre les résultats épidémiologiques et cliniques des deux groupes.

□ L'âge :

L'âge gestationnel médian [min - max] était de 39,5 SA. La moyenne d'âge des patients du groupe 1 est de 15 mois avec des extrêmes entre 6mois et 2ans. La moyenne d'âge des patients du groupe 2 témoin est de 24 mois avec des extrêmes de 3 mois et 4ans.

□ le poids de naissance : Le poids de naissance médian [min - max] était de 2950 g [2000 - 3900] dans le groupe anti VEGF contre 2030g [2060 – 4000] pour le groupe 2.

□ Antécédents : Un total de 3 grossesses (60%) étaient d'évolution normale dans le groupe 1, les 2 autres grossesses (40%) étaient compliquées d'1 retard de croissance intra-utérin (RCIU) harmonieux idiopathique dans 1cas, et d'1 diabète gestationnel bien suivi, contre 5 grossesses normales dans le groupe 2. A notre connaissance, il n'y avait aucun contexte d'hypoxie périnatale ni d'histoire familiale d'HI dans les 2 groupes. L'accouchement était réalisé par voie basse pour 4patients (80%) et par césarienne pour une patiente (20%) dans le groupe 1 contre 5 accouchements par voie basse dans le groupe 2. Aucun patient ne nécessitait un passage en réanimation néonatale, 1 enfant (40%) avait présenté une bronchiolite néonatale dans le groupe 1 contre 2 du groupe2 et un cas ayant évolué vers un asthme dans le groupe 1.

□ Autres localisations : Dans le groupe 1, un seul patient avait un autre hémangiome situé au niveau du front. Concernant les patients du groupe 2, 1 patient avait 2 autres localisations : face et cuir chevelu.

□ Traitement : 1 seul patient avait reçu 2 autres traitements avant l'introduction du bevacizumab (corticothérapie puis chirurgie), et 2 autres avaient reçu une corticothérapie locale sans résultats. Le bevacizumab a été injecté en intra lésionnelle à la dose 1,25mg chez le groupe 1 chaque mois pendant 3 mois.

Une bonne évolution a été notée chez nos patients avec une régression de la taille de moitié des HI et une disparition de la rougeur dès les premières semaines de traitement.

□ Couleur : Les variations colorimétriques ont été les premiers signes de réponse thérapeutique observée dans le groupe 1, ainsi la totalité de nos patients ont présenté une modification de la coloration de leur hémangiome, apparût dès la première injection.

□ Volume : Dans notre série, les patients ont présenté une régression du volume de leur hémangiome de façon progressive, à l'exception de 2 cas, nourrissons de sexe masculin qui n'ont pas présenté de régression de volume après la première injection.

□ Effets indésirables : Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été objectivé lors de l'examen clinique ni rapporté par les parents.

□ Evolution après arrêt du traitement : Aucun effet rebond n'a été retrouvé après arrêt du traitement (1 mois après). Nous avons étudié l'évolution des lésions dans les deux groupes après 2mois en moyenne de suivi. Dans le groupe 1, une régression des HI a été notée chez 3 patients. Par contre, un état stationnaire a été noté chez les 2 autres patients. Par ailleurs, dans le groupe 2, aucun patient n'a connu de régression des lésions, un état stationnaire a été retrouvé chez seulement 1 patient et une augmentation lentement progressive chez 4 patients. Au total, l'amélioration a été objectivée chez 3 patients (60%) dans le groupe 1. En revanche, il n'y a pas eu d'amélioration dans le groupe 2. Cette différence était statistiquement très significative (p<0,0001).

Tableau: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients.

Caractéristiques	Groupe 1	Groupe 2
Moyenne d'âge	15 mois	24 mois
Sexe		
Féminin	(70%)	(83,3%)
Masculin	(30%)	(16,7%)
Ratio	2,3	5
Antécédents		
● Souffrance néonatale	0	0
● Pré maturité	0	0
● RCIU	1	0
● Diabète gestationnel	1	0
● Asthme	0	1
● Bronchiolite	1	2
Localisation (autres)		
● Face	0	1
● Tronc	0	0
● Cuir chevelu	1	1
● Membres	0	0
Taille	0,5 à 6cm	0,3 à 4,2cm
Régression	60%	20%
Amélioration	60%	20%

L'écho-doppler de contrôle a montré une diminution de la taille de la lésion de pratiquement 50% chez 3 patients mis sous traitement.

IV. Discussion

L'hémangiome infantile (HI) est la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente de l'enfance touchant 5 à 10% des nourrissons et 30% des prématurés de moins de 1500 g. Les résultats de notre étude, montrant un âge moyen de 15 mois pour le groupe 1 et de 24 mois pour le groupe 2, sont proches de ceux de la série chilienne [7] ayant rapporté un âge moyen de 9,7 mois et de l'étude d'El Moukden [8], qui a été faite à Marrakech, et qui a montré un âge moyen de 9,4 mois sur une série de 46 patients. Dans la plupart des séries, l'âge médian varie entre 3 et 6 mois notamment dans l'étude multicentrique de Chakkittakandiyil [9] qui a trouvé une moyenne d'âge de 3mois ± 3 semaines.

L'HI correspond à une prolifération anormale des cellules endothéliales avec une architecture aberrante des vaisseaux sanguins. L'HI se développe par prolifération des cellules endothéliales (expression fortement positive de MIB1, marqueur de prolifération exprimé par les cellules endothéliales et interstitielles) stimulées par les facteurs proangiogéniques bFGF et VEGF (ceux-ci sont retrouvés in situ mais également dans le sang et les urines du nourrisson). La surexpression de facteurs de croissance angiogénique, y compris le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), a été démontrée dans les hémangiomes capillaires [10,11]. L'hémangiome palpébral peut être difficile à enlever chirurgicalement, surtout s'il est important. Le traitement peut être recherché pour des raisons non liées à la régression, au confort physique et fonctionnel ou pour prévenir les traumatismes accidentels et les saignements. Le bécacizumab est un anticorps monoclonal humanisé entièrement recombinant qui se lie à toutes les isoformes du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF-A). Le bevacizumab intravitréen, seul ou en association, a été décrit dans le traitement de l'hémangiome capillaire rétinien, où une surexpression du VEGF est également observée [12,13]. De plus, son efficacité a également été rapportée dans le traitement des hémangiomes choroïdiens par administration intravitréenne.

Par ailleurs, il a été utilisé dans le traitement des hémangiomes capillaires juxta-papillaires rétiens dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindeau avec des résultats très satisfaisant, quelques publications rapportent des résultats encourageants à base d'IVT d'anti-VEGF, utilisés seuls ou en association avec la PDT, ces études encouragés là encore par la physiopathologie de ces hémangiomes et le rôle primordial du VEGF dans leur évolution[14-15].

Néanmoins, ils insistent sur le caractère souvent transitoire de l'effet de ces traitements et sur la nécessité de devoir les répéter cela en plus d'une surveillance prolongée [14, 15,16].

Sur la base de ces observations réussies, l'utilisation locale du traitement anti-VEGF dans les hémangiomes palpébraux est potentielle. Une réponse favorable au traitement a été observée chez une patiente enceinte ayant reçu 4 injections de bevacizumab pour un hémangiome capillaire lobulaire avec une diminution de taille dépassant la moitié de la taille initiale [58]. A notre connaissance, Le premier cas d'utilisation de bevacizumab dans l'hémangiome cutané a été signalé en 2012 par l'équipe Laura L et al. Le traitement intralésionnel anti-VEGF de l'hémangiome capillaire présente une alternative potentielle comme traitement d'appoint à la chirurgie ou comme traitement alternatif pour le traitement des lésions non résolutives.

La régression du tissu vasculaire démontrée peut potentiellement réduire la tendance au saignement, facilitant ainsi la résection chirurgicale. Le traitement anti-VEGF pourrait même être envisagé dans différentes formes d'hémangiome capillaire périorbitaire ou orbitaire, telles que les lésions infantiles, en particulier lorsqu'un traitement systémique, tel que le propranolol, ne convient pas. [17]

Par ailleurs le bevacizumab a été comparée dans l'étude de Hanane et al à l'injection de triamcinolone TAC. Le résultat a statué qu'ils étaient tous les deux des traitements sûrs et efficaces contre l'IH proliférant précoce après trois séances avec des résultats égaux. Cependant, l'injection d'ACT était significativement meilleure et supérieure au bevacizumab après six séances [10].

Notre étude manque en effet de recul mais a montré des effets satisfaisant chez nos patients.

L'importance de notre travail est d'introduire un médicament potentiellement prometteur qui a démontré son efficacité dans de nombreux domaines contre une maladie courante mais parfois débilitante pendant la petite enfance et qui peut éventuellement entraîner une amblyopie ceci devrait donc encourager les chercheurs cliniciens, en particulier ceux qui ont accès à ce médicament, à poursuivre les essais sur ce sujet avec éventuellement un recul plus important. Des recherches supplémentaires sur l'utilisation du traitement anti-VEGF dans les hémangiomes capillaires sont sans doute nécessaires.

V. Conclusion

Les hémangiomes infantiles sont les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquentes du nourrisson. Les facteurs de risque sont actuellement bien connus et la physiopathologie commence à s'éclaircir peu à peu grâce aux études récentes concernant le comportement clinique et les éléments déclenchant des HI.

Le diagnostic de l'hémangiome est essentiellement clinique, cependant des bilans complémentaires peuvent se révéler nécessaire devant certaines formes d'HI, notamment devant un HI segmentaire de grande taille.

Actuellement, les bêtabloquants systémiques, et en particulier le propranolol, sont le traitement de première ligne pour les HI compliqués ou à risque de complications. Cependant, les injections l'injection intralésionnelle de bevacizumab, semble être une alternative intéressante en ce qui concerne les HI cutanés non compliqués. Nous avons pu démontrer à travers notre étude, une efficacité remarquable. Ces résultats sont globalement comparables aux maigres données de la littérature.

En outre son efficacité, ces injections présentent plusieurs avantages. Le plus considérable étant le risque très minime d'effets secondaires. Enfin, il faudra bien sûr que de plus larges études randomisées soient réalisées pour confirmer ce rapport bénéfice/risque très favorable et permettre l'obtention d'une éventuelle AMM (autorisation de mise sur le marché). D'autre part, il faudra également effectuer des études avec un suivi plus long afin de déterminer les éventuelles complications notamment systémiques du médicament utilisé localement.

References

- [1]. Asilian A, Mokhtari F, Kamali AS, Abtahi-Naeini B, Nilforoushzadeh MA, Mostafaie S. Pulsed dye laser and topical timolol gel versus pulse dye laser in treatment of infantile hemangioma: A double-blind randomized controlled trial. *Adv Biomed Res* 2015;4:257.
- [2]. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, et al. A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *Int J Clin Exp Med* 2013;6:851-60.
- [3]. Chang J, Most D, Bresnick S, Mehrara B, Steinbrech DS, Reinisch J, et al. Proliferative hemangiomas: Analysis of cytokine gene expression and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1-9.
- [4]. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W, Bartz-Schmidt KU, Gelissen F. Combined treatment of a juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye* 2007; 21: 1125-6.
- [5]. Sagong M, Lee J, Chang W. Application of intravitreal bevacizumab for circumscribed choroidal hemangioma. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23: 127-31.
- [6]. Pourazizi M, Kabiri S, Abtahi-Naeini B. Intralesional bevacizumab (Avastin®) as a novel addition to infantile hemangioma management: A medical hypothesis. *J Res Pharm Pract* 2017;6:190-1 Combined treatment of a juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye* 2007; 21: 1125-6.
- [7]. Zegpi-Trueba MS, Abarzúa-Araya A, Silva-Valenzuela S et al. Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangiomas: A Case Series of 57 Patients. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:708-717. 14. El.
- [8]. Moukden H. Apport des bêtabloquants par voie orale dans les hémangiomes cutanés infantiles. Thèse Doctorat Médecine, Marrakech ; 2014, n°59,178pages
- [9]. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ Timolol Maleate 0.5% or 0.1% Gel-Forming Solution for Infantile Hemangiomas: A Retrospective, Multicenter, Cohort Study et al. *Pediatr Dermatol* 2012; 29(1) :28-31.
- [10]. H. Sabry et al. Intralesional injection of bevacizumab versus triamcinolone acetonide in infantile hemangioma. doi.org/10.1080/09546634.2019.1590521
- [11]. Bragado R, Bello E, Requena L et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyogenic granulomas. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 422-5.
- [12]. Hrisomalos FN, Maturi RK, Pata V. Long-term use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of Von Hippel-Lindau associated retinal hemangioblastomas. *Open Ophthalmol J* 2010; 21: 66-9
- [13]. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W, Bartz-Schmidt KU, Gelissen F. Combined treatment of a juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye* 2007; 21: 1125-6.
- [14]. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W, Bartz-Schmidt KU, Gelissen F. Combined treatment of a juxta capillary retinal haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye* 2007;21(8):1125-6.
- [15]. Mennel S, Meyer CH, Callizo J. Combined intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (Avastin) and photodynamic therapy to treat retinal juxtapapillary capillary haemangioma. *Acta Ophthalmol* 2009. Epub ahead of print.
- [16]. B. Briend. Hémangiome capillaire rétinien juxtapapillaire sporadique. *Images en Ophtalmologie* • Vol. IV • n° 2 • avril-mai-juin 2010.
- [17]. Laura R Steeples MBChB(Hons) et al. Intralesional bevacizumab for cutaneous capillary haemangioma associated with pregnancy. Stepping Hill Hospital, Stockport, and 2Manchester Royal Eye Hospital, Manchester, UK Received 10 August 2012; accepted 17 August 2012.

H. Nyinko Aboughé, et. al "Injection Intralesionnelle D'anti-Vegf Dans La Prise En Charge Des Hemangiomes Palpebraux Infantiles." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(11), 2020, pp. 10-12.