



Article scientifique

Article

2018

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Bêtabloquants : un nouveau traitement dermatologique ?

Wrobel, Ludovic; Boehncke, Wolf-Henning; Le Gal, Frédérique-Anne

How to cite

WROBEL, Ludovic, BOEHNCKE, Wolf-Henning, LE GAL, Frédérique-Anne. Bêtabloquants : un nouveau traitement dermatologique ? In: Revue médicale suisse, 2018, vol. 14, n° 600, p. 670–675.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:126307>

Bêtabloquants: un nouveau traitement dermatologique?

Dr LUDOVIC JEAN WROBEL^a, Pr WOLF-HENNING BOEHNCKE^a et Dr FRÉDÉRIQUE-ANNE LE GAL^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 670-5

Les bêtabloquants sont utilisés depuis des décennies pour les maladies cardiovasculaires. Le propranolol, bêtabloquant à large spectre, a récemment révolutionné la prise en charge de l'hémangiome infantile. Par ailleurs, ces molécules semblent améliorer le pronostic des patients atteints de mélanome. Le blocage des récepteurs adrénérgiques inhibe les différentes voies protumorales induites par le stress. Les bêtabloquants freinent le développement du mélanome en inhibant la néoangiogenèse et la prolifération des cellules tumorales, l'invasion et l'immunosuppression locale. Ces effets antitumoraux sont aussi observés dans d'autres cancers. La réorientation des bêtabloquants a déjà changé la pratique quotidienne des pédiatres et dermatologues et pourrait bientôt concerner les oncologues.

Repurposing of betablockers in dermatology

Betablockers are used for decades in the treatment of cardiovascular diseases. Recently, the repurposing of the wide spectrum betablocker propranolol revolutionized the infantile hemangioma management. Besides, betablockers have been shown to significantly improve the prognosis of melanoma patients. Blocking the adrenergic receptors blocks the stress-induced tumorigenic pathways. Propranolol inhibits melanoma by downregulating the tumor angiogenesis but also tumor cell proliferation, invasiveness and local immune suppression. These antitumor effects have been observed in other cancers. The repurposing of propranolol has already changed the practice of pediatricians and dermatologists and may soon help oncologists treat various cancers.

INTRODUCTION

Les bêtabloquants font partie de notre quotidien depuis très longtemps. Tout le monde connaît leurs indications cardiologiques, mais ces vieilles molécules ont récemment trouvé de nouvelles indications en dermatologie et vont prochainement en trouver d'autres plus importantes encore.

LES RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES, CIBLES DES BÊTABLOQUANTS

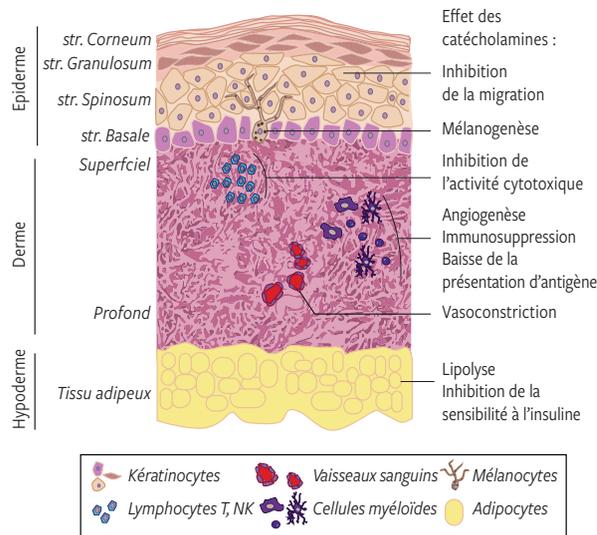
L'adrénaline et la noradrénaline sont des hormones de stress qui se lient à divers récepteurs adrénérgiques (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3) eux-mêmes exprimés dans de multiples types cellulaires. Cette diversité et cette ubiquité expliquent la multitude des effets possibles de ces hormones de stress.

Les bêtabloquants inhibent les effets de l'adrénaline et la noradrénaline par leur liaison antagoniste aux récepteurs bêta-adrénérgiques. Les différentes molécules de cette famille ciblent les récepteurs β_1 et β_2 avec une affinité variable, et parfois même avec une action activatrice partielle, ce qui module le spectre de leurs indications, et de leurs effets indésirables potentiels. Le propranolol, découvert par James W. Black en 1960, fut le premier bêtabloquant utilisé en clinique. Il bloque de façon non sélective les récepteurs β_1 et β_2 , ce qui diminue la contractilité, l'excitabilité, la vitesse de conduction et la fréquence cardiaque (effets β_1 -cardiosélectifs), mais ce qui augmente aussi la contraction des fibres musculaires lisses avec pour conséquence une bronchoconstriction et une vasoconstriction périphérique (effets β_2). Les indications classiques des bêtabloquants sont principalement cardiologiques pour les β_1 sélectifs (HTA, arythmie, maladie coronarienne, etc.) et plus variées pour les non-sélectifs: neurologiques (migraines, tremblement essentiel), endocriniennes (hyperthyroïdie, phéochromocytome), digestives (varices œsophagiennes, hypertension portale), ophtalmologiques (glaucome chronique), entre autres.

Dans la peau, on retrouve les récepteurs adrénérgiques à la surface de plusieurs types cellulaires de l'épiderme et du derme (figure 1). Dans les kératinocytes, la signalisation

FIG 1 Effet des catécholamines dans la peau

Le schéma présente les différentes couches de la peau, de l'épiderme (str. pour stratum) à l'hypoderme, ainsi que leurs subdivisions. La colonne de droite présente différents niveaux d'action des catécholamines et leurs effets sur la régulation de la physiologie de la peau.



^a Service de dermatologie et vénéréologie, HUG, 1211 Genève 14
ludovicjean.wrobel@hcuge.ch

adrénergique contrôle le processus de cicatrisation ainsi que la différenciation terminale des cellules. La mélanogenèse est également sous le contrôle d'un récepteur adrénergique de type β_2 . Dans le derme, la contraction des vaisseaux qui irriguent la peau est également sous contrôle de récepteurs de type α_1 et α_2 , tandis que les récepteurs α_1 des fibroblastes régulent la synthèse d'acide hyaluronique et des facteurs de croissance TGF β_1 et IGF1. On observe aussi l'expression de différents récepteurs adrénergiques à la surface des cellules immunitaires qui infiltrent la peau. Ces récepteurs permettent une modulation locale de la réponse immunitaire.

L'expression des récepteurs β_3 est principalement décrite dans les adipocytes de l'hypoderme et le rôle de ces récepteurs demeure encore mal connu.

EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS DES BÊTABLOQUANTS

Malgré la présence de récepteurs adrénergiques dans la peau, les bêtabloquants n'avaient jusqu'à récemment aucune indication reconnue en dermatologie. On les savait par contre potentiellement responsables d'effets secondaires cutanés assez peu fréquents, mais classiques. En particulier, de multiples cas de psoriasis ont été rapportés, particulièrement dans les années 70 à 90, avec divers bêtabloquants, systémiques ou en collyre.¹⁻³ Plusieurs formes cliniques sont décrites: éruptions psoriasiformes, psoriasis pustuleux acral ou généralisé, psoriasis unguéal, et exacerbation de psoriasis existant, parfois sous forme érythrodermique.⁴ Ces réactions psoriasiformes peuvent n'apparaître qu'après plusieurs années de traitement.^{5,6} Plus rarement, des cas de lichen plan ou d'éruptions lichénoïdes ont été décrits, tant avec les bêtabloquants systémiques qu'avec les collyres.⁷ Les collyres bêtabloquants provoquent aussi des dermatites de contact allergiques ou irritatives.

Par ailleurs, l'induction possible de phénomènes de Raynaud est également connue de longue date⁸ ainsi que l'apparition de livedo.

RÔLE DES BÊTABLOQUANTS DANS LES TUMEURS VASCULAIRES

L'« effet secondaire » le plus intéressant fut publié dans le *New England Journal of Medicine* en 2008: une équipe de pédiatres français ont observé fortuitement la régression d'un hémangiome infantile (HI) chez un nourrisson recevant du propranolol pour une cardiomyopathie hypertrophique.⁹ Depuis lors, plusieurs centaines d'études à travers le monde ont rapporté l'effet thérapeutique du propranolol dans l'hémangiome infantile. Un grand essai clinique multicentrique a permis de définir un protocole précis.¹⁰ Ce bêtabloquant est désormais le traitement de première ligne des HI à risque, avec une AMM délivrée en 2014 par l'EMA, la FDA et Swissmedic, pour une solution buvable pédiatrique de chlorhydrate de propranolol. Les mécanismes d'action ne sont probablement pas complètement élucidés, mais il semble que la régression de l'HI passe par trois mécanismes: 1) une phase de vasoconstriction qui s'observe dès les premiers jours et qui permet de

diminuer le débit sanguin nécessaire à la phase proliférative de l'HI; 2) une phase d'inhibition du signal proangiogénique médié entre autres par le VEGF, le β -FGF, les métalloprotéases MMP-2 et MMP-9; et enfin 3) l'apoptose des cellules endothéliales.¹¹ Un autre bêtabloquant non cardio-sélectif, le timolol, peut être utilisé localement sous forme de gel pour des hémangiomes de plus petite taille.¹²

De façon moins extensive, le timolol a également été testé avec une efficacité rapportée, sous forme de collyre ou de gel, pour traiter d'autres lésions à composante vasculaire: le granulome pyogénique,¹³⁻¹⁵ le *Pyoderma gangrenosum*,¹⁶ le sarcome de Kaposi endémique,¹⁷ certaines plaies chroniques réfractaires,¹⁸ les angiofibromes de la sclérose tubéreuse.¹⁹

EFFET MODULATEUR DES BÊTABLOQUANTS DANS LA NEUROMÉDIATION CUTANÉE

Le blocage des récepteurs adrénergiques peut aussi agir favorablement sur les pathologies cutanées impliquant les neuromédiateurs sympathiques. Ainsi, plusieurs cas de prurit aquagénique idiopathique ont été traités avec succès par le propranolol et l'atenolol.^{20,21} De même, le propranolol semble efficace dans l'urticaire adrénergique,²² voire l'urticaire cholinergique.^{23,24}

UN RÔLE POUR LES BÊTABLOQUANTS DANS LE TRAITEMENT DU MÉLANOME ?

En 2011, De Giorgi et coll. ont observé dans une étude rétrospective que les patients ayant un mélanome à fort risque de métastase (épaisseur > 1 mm) avaient un pronostic nettement meilleur lorsqu'ils étaient par ailleurs traités par des bêtabloquants (sans précision de l'indication ou du type de bêtabloquant).²⁵ Cette tendance a été confirmée par une grande étude de registre danoise,²⁶ mais infirmée par d'autres,^{27,28} cette controverse pouvant s'expliquer par l'absence de distinction faite sur le type de bêtabloquant reçu.

Expérimentalement, nous avons alors testé divers bêtabloquants sur le développement de mélanomes dans différents modèles in vitro et in vivo et avons confirmé leur effet antitumoral, plus marqué avec les bêtabloquants non sélectifs. Nous avons donc sélectionné le propranolol pour l'ensemble de nos travaux. L'action inhibitrice du propranolol sur le mélanome passe comme attendu par une diminution de la vascularisation tumorale, mais aussi par une inhibition de la prolifération des cellules tumorales et une augmentation de la mort cellulaire.²⁹ Par ailleurs, dans un modèle animal de mélanome spontané, on observe sous propranolol une modification de la réponse immunitaire en faveur d'une action antitumorale: augmentation de l'action cytotoxique des lymphocytes T et des cellules NK, diminution des cellules myéloïdes immunosuppressives.³⁰ Récemment, De Giorgi et coll. ont confirmé chez l'homme l'effet protecteur du propranolol sur l'évolution du mélanome dans une étude clinique prospective non contrôlée où ce bêtabloquant était utilisé hors indication (*off label*) comme adjuvant à la dose de 80 mg/jour.³¹ Ils observent une diminution de 80% du risque de récurrence chez les patients traités après ajustement des facteurs

pronostiques. Bien que de plus larges études randomisées et contrôlées soient nécessaires pour confirmer la place des bêtabloquants dans le traitement du mélanome, de nombreux arguments cliniques et expérimentaux convergent dans ce sens.

STRESS ET CANCER – UNE PLACE DANS L'ÉQUATION POUR LES BÊTABLOQUANTS

L'effet du stress sur l'apparition et le développement des cancers est connu de longue date, et validé par des modèles animaux où le stress est reproduit par divers protocoles standardisés. Dans ces expériences, les effets du stress sont neutralisés par les bêtabloquants, prouvant la médiation des catécholamines. Celles-ci peuvent agir par une diminution de l'immunité antitumorale (diminution du nombre de lymphocytes T et B circulants, augmentation des polynucléaires neutrophiles immunosuppresseurs, diminution de la phagocytose et de la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques), ou par une action directe sur les cellules tumorales.

Les récepteurs adrénergiques sont exprimés sur les cellules tumorales de multiples cancers et dans leur microenvironnement. Le mélanome fait partie des tumeurs qui expriment le plus fortement les récepteurs adrénergiques.³² Par le biais de ces récepteurs, les catécholamines jouent de multiples rôles dans la biologie des cancers en influant sur la prolifération et la mobilité des cellules tumorales, leur apoptose, leur capacité d'invasion, la néoangiogénèse, la régulation du système immunitaire. Il n'est donc pas surprenant que l'effet antitumoral des bêtabloquants ait également été montré pour de nombreux types de cancer, non seulement dans des études précliniques, mais aussi dans des études cliniques (**tableaux 1 et 2**): cancer du sein, cancer de l'ovaire, angiosarcome, glioblastome, cancer du pancréas, hépatocarcinome.³³ Par ailleurs, les bêtabloquants semblent également être utiles pour lutter contre la cachexie liée au cancer, avec cette fois encore, une supériorité du propranolol sur un bêtabloquant cardioselectif (aténolol).³⁴

Le potentiel des bêtabloquants est large, et leur place dans l'arsenal thérapeutique doit être définie pour chaque tumeur: traitement adjuvant pour éviter les récurrences, traitement potentialisateur d'autres drogues dans le traitement des métastases, traitement de la cachexie, traitement peropératoire pour bloquer la migration des cellules tumorales, etc.

CONCLUSION

Les propriétés antiangiogéniques ainsi que les multiples voies de signalisation, que peuvent inhiber les bêtabloquants dans les processus tumoraux, ont permis de développer un large champ de recherche. Leur utilisation dans l'hémangiome infantile est déjà mondialement reconnue et validée par les agences de santé. De nombreuses études sont en cours pour préciser leur(s) place(s) en oncologie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

TABLEAU 1		Effet des bêtabloquants dans différents cancers (hors mélanome) rapporté dans des études précliniques
Type de cancer	Effet des bêtabloquants	Référence
Myélome	Baisse de la prolifération et induction de l'apoptose	Liu Y et coll. ³⁵
Neuroblastome	Induction de l'apoptose et baisse de la prolifération	Wolter JK et coll. ³⁶
Sein	Inhibition du développement de métastases pulmonaires	Hongyu C et coll. ³⁷
	Baisse de la prolifération et de l'invasion	Choy C et coll. ³⁸
	Stimulation de l'immunité antitumorale et potentialisation de la vaccination par lysat de cellules tumorales	Ashrafi S et coll. ³⁹
Poumon	Baisse de la croissance tumorale et augmentation de la sensibilité aux inhibiteurs de l'EGFR	Nilsson MB et coll. ⁴⁰
Leucémie	Baisse de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique	Lamkin DM et coll. ⁴¹
	Inhibition de la production de facteurs pro-angiogéniques et pro-métastatiques par les cellules tumorales	Hajjighasemi F, et Hajjighasemi S. ⁴²
Ovaire	Réduction du nombre de nodules métastatiques	Lee JW et coll. ⁴³
Angiosarcome	Baisse de la prolifération, induction de l'apoptose et sensibilisation aux agents alkylants	Stiles JM et coll. ⁴⁴
Prostate	Baisse de la migration des cellules tumorales et de la formation de métastases	Palm D et coll. ⁴⁵
Pancréas	Baisse de la sécrétion de facteurs pro-invasifs et pro-angiogéniques	Guo et coll. ⁴⁶

TABLEAU 2		Effet des bêtabloquants dans différents cancers (hors mélanome) rapporté dans des études cliniques
Type de cancer	Effet des bêtabloquants	Référence
Ovaire	Baisse de la charge tumorale	Jang HI et coll. ⁴⁷
Sein	Réduction de 66% de la prolifération par les bêtabloquants à large spectre mais pas par les bêtabloquants cardioselectifs	Montoya A et coll. ⁴⁸
	Baisse de la mortalité liée au cancer, inhibition de la propagation de la tumeur	Barron TI et coll. ⁴⁹
	Réduction de la fréquence des métastases	Parada-Huerta E et coll. ⁵⁰
Pancréas (adénocarcinome)	Réduction du taux de récurrence et du risque de mortalité	Childers WK et coll. ⁵¹
	Réduction de la mortalité liée à la maladie	Udumyan R et coll. ⁵²

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le propranolol s'est imposé en première ligne de la prise en charge des hémangiomes infantiles sévères
- Des formulations topiques de bêtabloquants peuvent être utiles dans d'autres tumeurs vasculaires cutanées
- Les résultats de plusieurs études convergent pour montrer un rôle antitumoral des bêtabloquants dans le mélanome et d'autres cancers. Des études prospectives sont en cours pour le valider
- Les effets secondaires cutanés des bêtabloquants sont rares mais doivent être connus des dermatologues

1 Gold MH, Holy AK, Roenigk HH. Beta-blocking drugs and psoriasis: a review of cutaneous side effects and retrospective analysis of their effects on psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:837-41.

2 Steinkraus V, Steinfath M, Mensing H. β -Adrenergic blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:266-7.

3 Halevy S, Livni E. β -Adrenergic blocking drugs and psoriasis: The role of an immunologic mechanism. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:504.

4 Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Drug-related psoriasis. *Rev Med Liege* 2012;67:139-42.

5 Mancano MA. Patient with terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus followed by thalidomide-induced orofacial neuropathy; Beta blocker use, hypertension, and the risk of psoriasis; eczematous reaction to intravenous immunoglobulin; nicolau syndrome after intra-articular glucocorticoid injection; troponin leak associated with drug-induced methemoglobinemia. *Hosp Pharm* 2015;50:13-7.

6 Neumann HA, Van Joost T, Westerhof W. Dermatitis as side-effect of long-term metoprolol. *Lancet Lond Engl* 1979;2:745.

7 Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 1994;14:561-71.

8 Marshall AJ, Roberts CJ, Barritt DW. Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension. *Br Med J* 1976;1:1498-9.

9 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.

10 *Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372:735-46.

11 **Storch C h., Hoeger P h. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010;163:269-274.

12 Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson Å, Wedgeworth E, Flohr C. The role of topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2017;97:1167-71.

13 Wine Lee L, Goff KL, Lam JM, et al.

Treatment of pediatric pyogenic granulomas using β -adrenergic receptor antagonists. *Pediatr Dermatol* 2014;31:203-7.

14 Piraccini BM, Alessandrini A, Dika E, et al. Topical propranolol 1% cream for pyogenic granulomas of the nail: open-label study in 10 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2016;30:901-2.

15 Neri I, Baraldi C, Balestri R, Piraccini BM, Patrizi A. Topical 1% propranolol ointment with occlusion in treatment of pyogenic granulomas: an open-label study in 22 children. *Pediatr Dermatol* 2018;35:117-120

16 Liu DY, Fischer R, Fraga G, Aires DJ. Collagenase ointment and topical timolol gel for treating idiopathic pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:e225-6.

17 Meseguer-Yebra C, Cardeñoso-Álvarez ME, Bordel-Gómez MT, et al. Successful treatment of classic Kaposi sarcoma with topical timolol: report of two cases. *Br J Dermatol* 2015;173:860-2.

18 Lev-Tov H, Dahle S, Moss J, Isseroff RR. Successful treatment of a chronic venous leg ulcer using a topical beta-blocker. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:e204-5.

19 Krakowski AC, Nguyen TA. Inhibition of Angiofibromas in a Tuberous Sclerosis Patient Using Topical Timolol 0.5% Gel. *Pediatrics* 2015;136:e709-13.

20 Cao T, Yong AA, Tan KB, Tey HL. Idiopathic aquagenic pruritus: pathogenesis and effective treatment with atenolol. *Dermatol Ther* 2015;28:118-21.

21 Nosbaum A, Pecquet C, Bayrou O, et al. Treatment with propranolol of 6 patients with idiopathic aquagenic pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1113.

22 Hogan SR, Mandrell J, Eilers D. Adrenergic urticarial: review of the literature and proposed mechanism. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:763-6.

23 Feinberg JH, Toner CB. Successful Treatment of Disabling Cholinergic Urticaria. *Mil Med* 2008;173:217-20.

24 Ammann P, Surber E, Bertel O. Beta blocker therapy in cholinergic urticaria. *Am J Med* 1999;107:191.

25 De Giorgi V, Grazzini M, Gandini S, et al. Treatment with β -blockers and reduced disease progression in patients with thick melanoma. *Arch Intern Med* 2011;171:779-81.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

■ Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche Medline des articles publiés en anglais ou en français jusqu'à janvier 2018, dans le domaine de la dermatologie, de l'oncologie et des bêtabloquants. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche originale pour chacune des sections principales de la revue ou couvraient les sujets suivants: cas de pathologies dermatologiques associées à la prise concomitante de bêtabloquants, traitement d'affections dermatologiques par utilisation de bêtabloquants, place des bêtabloquants dans la prise en charge de l'hémangiome infantile, effets des bêtabloquants sur le développement et la progression du mélanome, effets des bêtabloquants sur l'évolution de divers cancers. Les deux phrases clefs utilisées pour la recherche étaient: «betablocker OR propranolol OR metoprolol OR atenolol OR bisoprolol OR timolol» et «skin OR keratinocyte OR melanoma». Ensuite, un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux phrases, il comprenait les mots-clés suivants: «infantile haemangioma», «lichen planus», «psoriasis», «kaposi sarcoma», «pyogenic granuloma», «pyoderma gangrenosum», «wound», «cancer OR lymphoma OR glioblastoma OR sarcoma», «myeloid cells» et «lymphocyte».

26 Lemeshow S, Sørensen HT, Phillips G, et al. β -Blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(10):2273-9.

27 Livingstone E, Hollestein LM, van Herk-Sukel MPP, et al. β -Blocker use and all-cause mortality of melanoma patients: Results from a population-based Dutch cohort study. *Eur J Cancer* 2013;49:3863-71.

28 McCourt C, Coleman H G, Murray LJ, et al. Beta-blocker usage after malignant melanoma diagnosis and survival: a population-based nested case-control study. *Br J Dermatol* 2014;170:930-8.

29 *Wrobel LJ, Le Gal FA. Inhibition of Human Melanoma Growth by a Non-Cardioselective β -Blocker. *J Invest Dermatol* 2015;135:525-31.

30 *Wrobel LJ, Bod L, Lengagne R, et al. Propranolol induces a favourable shift of anti-tumor immunity in a murine spontaneous model of melanoma. *Oncotarget* 2016;7:77825-37.

31 **De Giorgi V, Grazzini M, Benemei S, et al. Propranolol for off-label treatment of patients with melanoma: results from a cohort study. *JAMA Oncol* 2018;4:e172908.

32 Rains SL, Amaya CN, Bryan BA. Beta-adrenergic receptors are expressed across diverse cancers. *Oncoscience* 2017;4:95-105.

33 Pantziarka P, Bouche G, Sukhatme V, et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO): Propranolol as an anti-cancer agent. *Ecancermedalscience* 2016;10:680.

34 Hyltander A, Daneryd P, Sandström R, Körner U, Lundholm K. Beta-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl*

2000;36:330-4.

35 Liu Y, Yu X, Zhuang J. Epinephrine Stimulates Cell Proliferation and Induces Chemoresistance in Myeloma Cells through the β -Adrenoreceptor in vitro. *Acta Haematol* 2017;138:103-10.

36 Wolter JK, Wolter NE, Blanch A, et al. Anti-tumor activity of the beta-adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma. *Oncotarget* 2014;5:161-72.

37 Chen H, Liu D, Guo L, Cheng X, Guo N, Shi M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating β -adrenergic signaling. *J Pathol* 2018;244:49-60.

38 Choy C, Raytis JL, Smith DD, et al. Inhibition of β 2-adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β -blockade. *Oncol Rep* 2016;35:3135-42.

39 Ashrafi S, Shapouri R, Mahdavi M. Immunological consequences of immunization with tumor lysate vaccine and propranolol as an adjuvant: A study on cytokine profiles in breast tumor microenvironment. *Immunol Lett* 2017;181:63-70.

40 Nilsson MB, Sun H, Diao L, et al. Stress hormones promote EGFR inhibitor resistance in NSCLC: Implications for combinations with β -blockers. *Sci Transl Med* 2017;9(415).

41 Lamkin DM, Sloan EK, Patel AJ, et al. Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via β -adrenergic signaling. *Brain Behav Immun* 2012;26:635-41.

42 Hajjighasemi F, Hajjighasemi S. Effect of propranolol on angiogenic factors in human hematopoietic cell lines in vitro. *Iran Biomed J* 2009;13:223-8.

43 Lee J-W, Shahzad MMK, Lin YG, et

al. Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. Clin Cancer Res 2009;15:2695-702.
44 Stiles JM, Amaya C, Rains S, et al. Targeting of beta adrenergic receptors results in therapeutic efficacy against models of hemangioendothelioma and angiosarcoma. PLOS ONE 2013;8:e60021.
45 Palm D, Lang K, Niggemann B, et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by β -blockers. Int J Cancer

2006;118:2744-9.
46 Guo K, Ma Q, Wang L, et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. Oncol Rep 2009;22:825-30.
47 Jang H-I, Lim S-H, Lee Y-Y, et al. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery : A pilot study. Obstet Gynecol Sci 2017;60:170-7.
48 Montoya A, Amaya CN, Belmont A, et al. Use of non-selective β -blockers is associated with decreased tumor

proliferative indices in early stage breast cancer. Oncotarget 2016;8:6446-60.
49 Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: A population-based study. J Clin Oncol 2011;29:2635-44.
50 Parada-Huerta E, Alvarez-Dominguez T, Uribe-Escamilla R, et al. Metastasis Risk Reduction Related with Beta-Blocker Treatment in Mexican Women with Breast Cancer. Asian Pac J Cancer Prev APJCP 2016;17:2953-7.

51 Childers WK, Hollenbeck CS, Cheriath P. β -blockers reduce breast cancer recurrence and breast cancer death : A meta-analysis. Clin Breast Cancer 2015;15:426-31.
52 Udumyan R, Montgomery S, Fang F, et al. Beta-blocker drug use and survival among patients with pancreatic adenocarcinoma. Cancer Res 2017;77:3700-7.

* à lire

** à lire absolument

Hemangiol® PROPRANOLOL

Traitement de 1^{er} choix^{1,2}

Première et unique solution orale pédiatrique autorisée pour les hémangiomes infantiles*³

HÉMANGIOMES INFANTILES*

Efficacité rapide:
88% des patients ont eu une amélioration dès 5 semaines³

Profil de sécurité bien défini:
bonne tolérance^{2,3}

Spécialement conçu et formulé pour les nourrissons^{2,4}



*prolifératifs nécessitant un traitement systémique

Information professionnelle abrégée Hemangiol® 3.75 mg/ml solution buvable.

C: propranolol hydrochloridum. **I:** hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique. Instauration du traitement entre l'âge de 5 semaines et 5 mois. **P:** instauration du traitement par un médecin expérimenté dans le domaine et dans un environnement clinique contrôlé. Posologie exprimée en propranolol. La dose journalière est répartie en 2 prises égales et administrée avec un intervalle minimum de 9 heures, pendant ou juste après un repas. Dose initiale recommandée: 1 mg/kg/jour. Si cette dose est bien tolérée, augmentation de la dose sous surveillance médicale: Après 1 semaine à 2 mg/kg/jour, puis à 3 mg/kg/jour en dose d'entretien après 1 semaine supplémentaire. Si l'enfant ne mange pas, vomit ou recrache la dose, ne pas administrer la dose. Réajustement de la dose au poids et surveillance clinique de l'état de l'enfant au moins une fois par mois. Durée du traitement: 6 mois. **CI:** prématurés d'âge corrigé inférieur à 5 semaines. Poids <2kg. Nouveau-né allaité par sa mère traitée par des médicaments contre-indiqués avec le propranolol. Hypersensibilité à la substance active ou un excipient. Asthme ou antécédent de bronchospasme. Blocs auriculo-ventriculaires des 2nd et 3^{em} degrés. Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire). Bradycardie et tension artérielle au-dessous des limites fixées par l'information professionnelle. Choc cardiogénique. Insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement. Angor de Prinzmetal. Troubles artériels périphériques sévères (syndrome de Raynaud). Enfants prédisposés à l'hypoglycémie. Phéochromocytome. **PE:** anomalie cardiaque/affection cardiovasculaire, anomalie broncho-pulmonaire/affection respiratoire, hypoglycémie, insuffisance cardiaque, syndrome PHACE, allaitement, insuffisance hépatique ou rénale, réaction d'hypersensibilité, anesthésie générale, hyperkaliémie, psoriasis. **IA:** situations à prendre en considération: enfant recevant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous, et enfant allaité par sa mère prenant un de ces médicaments. Associations d'inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil, bépridil) déconseillées, précautions quant aux antiarythmiques, digitaux, dihydropyridines, antihypertenseurs (IEC, ARA-II, diurétiques, alpha-bloquants), corticoïdes, AINS, médicaments induisant une hypotension orthostatique, chlorpromazine, sympathicomimétiques, ergotamine, hypoglycémisants, hypolipémiants, anesthésiques halogénés, substrats ou inhibiteurs du CYP2D6, du CYP1A2 et du CYP2C19, rizatriptan, inducteurs du métabolisme médicamenteux. **EI:** très fréquent: bronchite, troubles du sommeil, diarrhées, vomissements. **Liste B, remboursé par l'AI.** Informations détaillées sous www.swissmedinfo.ch. **Pierre Fabre (Suisse) SA**, 4123 Allschwil. 05/2014 vs.01

1. Smith et al, Directives suisses pour le traitement par propranolol des hémangiomes infantiles. Paediatrica Vol. 27 No. 2 2016
2. Léauté-Labrèze et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. Pediatrics. 2016 Oct; 138(4)
3. Hemangiol® Information professionnelle: www.swissmedinfo.ch
4. Statut PUMA (Paediatric-use marketing authorisation) délivré par l'EMA.

HEM-180301-CH