



Malformations artério-veineuses pulmonaires dans la maladie de Rendu Osler : analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique de 261 patients

Aurélie Gau

► To cite this version:

Aurélie Gau. Malformations artério-veineuses pulmonaires dans la maladie de Rendu Osler : analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique de 261 patients. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02881926

HAL Id: dumas-02881926

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02881926>

Submitted on 26 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

En vue de l'obtention du titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Aurélie GAU

Le lundi 21 octobre 2019

MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES PULMONAIRES DANS LA MALADIE DE RENDU OSLER : ANALYSE RETROSPECTIVE D'UNE COHORTE MONOCENTRIQUE DE 261 PATIENTS

Directeur de thèse : Docteur Sophie RIVIERE

JURY

Président du jury :	M. le Professeur Philippe GUILPAIN
Assesseurs :	M. le Professeur Arnaud BOURDIN
	Mme le Professeur Hélène VERNHET-KOVACSIK
	Mme le Docteur Sophie RIVIERE
Membre invité :	M. le Docteur Sébastien BOMMART

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

En vue de l'obtention du titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Aurélie GAU

Le lundi 21 octobre 2019

MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES PULMONAIRES DANS LA MALADIE DE RENDU OSLER : ANALYSE RETROSPECTIVE D'UNE COHORTE MONOCENTRIQUE DE 261 PATIENTS

Directeur de thèse : Docteur Sophie RIVIERE

JURY

Président du jury : M. le Professeur Philippe GUILPAIN

Assesseurs : Mme le Professeur Hélène VERNHET-KOVACSIK

M. le Professeur Arnaud BOURDIN

Mme le Docteur Sophie RIVIERE

Membre invité : M. le Docteur Sébastien BOMMART



LISTE DU CORPS ENSEIGNANT
Année universitaire 2018 - 2019



PROFESSEURS HONORAIRES

ALLIEU Yves	DUMAS Robert	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	DUMAZER Romain	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	ECHENNE Bernard	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	FABRE Serge	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	FREREBEAU Philippe	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	GALIFER René Benoît	POUGET Régis
AYRAL Guy	GODLEWSKI Guilhem	PUECH Paul
BAILLAT Xavier	GRASSET Daniel	PUJOL Henri
BALDET Pierre	GROLLEAU-RAOUX Robert	PUJOL Rémy
BALDY-MOULINIER Michel	GUILHOU Jean-Jacques	RABISCHONG Pierre
BALMES Jean-Louis	HERTAULT Jean	RAMUZ Michel
BALMES Pierre	HUMEAU Claude	RIEU Daniel
BANSARD Nicole	JAFFIOL Claude	RIOUX Jean-Antoine
BAYLET René	JANBON Charles	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	JANBON François	ROSSI Michel
BLARD Jean-Marie	JARRY Daniel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLAYAC Jean Pierre	JOYEUX Henri	SAINT AUBERT Bernard
BLOTMAN Francis	LAFFARGUE François	SANCHO-GARNIER Hélène
BONNEL François	LALLEMANT Jean Gabriel	SANY Jacques
BOUDET Charles	LAMARQUE Jean-Louis	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	LAPEYRIE Henri	SENAC Jean-Paul
BRUEL Jean Michel	LESBROS Daniel	SERRE Arlette
BUREAU Jean-Paul	LOPEZ François Michel	SIMON Lucien
BRUNEL Michel	LORIOT Jean	SOLASSOL Claude
CALLIS Albert	LOUBATIERES Marie Madeleine	THEVENET André
CANAUD Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	VIDAL Jacques
CASTELNAU Didier	MARY Henri	VISIER Jean Pierre
CHAPTAL Paul-André	MATHIEU-DAUDE Pierre	
CIURANA Albert-Jean	MEYNADIER Jean	
CLOT Jacques	MICHEL François-Bernard	
D'ATHIS Françoise	MICHEL Henri	
DEMAILLE Jacques	MION Charles	
DESCOMPS Bernard	MION Henri	
DIMEGLIO Alain	MIRO Luis	
DUBOIS Jean Bernard	NAVARRO Maurice	

PROFESSEURS EMERITES

ARTUS Jean-Claude	DEDET Jean-Pierre	MONNIER Louis
BLANC François	ELEDJAM Jean-Jacques	PREFAUT Christian
BOULENGER Jean-Philippe	GUERRIER Bernard	PUJOL Rémy
BOURREL Gérard	JOURDAN Jacques	SULTAN Charles
BRINGER Jacques	MARES Pierre	TOUCHON Jacques
CLAUSTRES Mireille	MAURY Michèle	VOISIN Michel
DAURES Jean-Pierre	MILLAT Bertrand	ZANCA Michel
DAUZAT Michel	MAUDELONDE Thierry	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS - PUPH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre : Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire - option chirurgie vasculaire

BACCINO Éric : Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick : Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain : Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier : Anesthésie-réanimation

COLSON Pascal : Anesthésie-réanimation

COMBE Bernard : Rhumatologie

COSTA Pierre : Urologie

COTTALORDA Jérôme : Chirurgie infantile

COUBES Philippe : Neurochirurgie

COURTET Philippe : Psychiatrie d'adultes, addictologie

CRAMPETTE Louis : Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul : Biochimie et biologie moléculaire

DAVY Jean Marc : Cardiologie

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel : Anesthésie-réanimation

DELAPORTE Éric : Maladies infectieuses, maladies tropicales

DEMOLY Pascal : Pneumologie, addictologie

DE WAZIERES Benoît : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques : Chirurgie générale

DUFFAU Hugues : Neurochirurgie

DUJOLS Pierre : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

ELIAOU Jean François : Immunologie

FABRE Jean Michel : Chirurgie générale

FRAPIER Jean-Marc : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

GUILLOT Bernard : Dermato-vénéréologie

HAMAMAH Samir : Biologie et Médecine du développement et de la reproduction, gynécologie médicale

HEDON Bernard : Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

HERISSON Christian : Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir : Anesthésie-réanimation
JEANDEL Claude : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier : Réanimation, médecine d'urgence
JORGENSEN Christian : Thérapeutique, médecine d'urgence, addictologie
KOTZKI Pierre Olivier : Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul : Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LARREY Dominique : Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
LEFRANT Jean-Yves : Anesthésie-réanimation
LE QUELLEC Alain : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques : Physiologie
MESSNER Patrick : Cardiologie
MONDAIN Michel : Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques : Médecine physique et de réadaptation
RENARD Éric : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, gynécologie médicale
REYNES Jacques : Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques : Anesthésie-réanimation
ROUANET Philippe : Cancérologie, radiothérapie
SCHVED Jean François : Hématologie, Transfusion
TAOUREL Patrice : Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain : Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
YCHOU Marc : Cancérologie, radiothérapie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS - PUPH 1ère classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia : Hématologie, transfusion
AVIGNON Antoine : Nutrition
AZRIA David : Cancérologie, radiothérapie
BAGHDADLI Amaria : Pédiopsychiatrie, addictologie
BEREGI Jean-Paul : Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre : Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BORIE Frédéric : Chirurgie digestive
BOULOT Pierre : Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles : Pédiatrie
CAMU William : Neurologie
CANOVAS François : Anatomie

CARTRON Guillaume : Hématologie, transfusion

CHAMMAS Michel : Chirurgie orthopédique et traumatologique

CHANQUES Gérald : Anesthésie-réanimation

CORBEAU Pierre : Immunologie

COSTES Valérie : Anatomie et cytologie pathologiques

CYTEVAL Catherine : Radiologie et imagerie médicale

DADURE Christophe : Anesthésie-réanimation

DAUVILLIERS Yves : Physiologie

DE TAYRAC Renaud : Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DEMARIA Roland : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

DEREURE Olivier : Dermatologie-vénéréologie

DE VOS John : Cytologie et histologie

DROUPY Stéphane : Urologie

DUCROS Anne : Neurologie

GARREL Renaud : Oto-rhino-laryngologie

HAYOT Maurice : Physiologie

KLOUCHE Kada : Réanimation, médecine d'urgence

KOENIG Michel : Génétique moléculaire

LABAUGE Pierre : Neurologie

LAFFONT Isabelle : Médecine physique et de réadaptation

LAVABRE-BERTRAND Thierry : Cytologie et histologie

LAVIGNE Jean-Philippe : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

LECLERCQ Florence : Cardiologie

LEHMANN Sylvain : Biochimie et biologie moléculaire

LE MOING Vincent : Maladies infectieuses, maladies tropicales

LUMBROSO Serge : Biochimie et biologie moléculaire

MARIANO-GOULART Denis : Biophysique et médecine nucléaire

MATECKI Stéfan : Physiologie

MEUNIER Laurent : Dermato-vénéréologie

MOREL Jacques : Rhumatologie

MORIN Denis : Pédiatrie

NAVARRO Francis : Chirurgie générale

PETIT Pierre : Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie

PERNEY Pascal : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PRUDHOMME Michel : Anatomie

PUJOL Jean Louis : Pneumologie, addictologie

PUJOL Pascal : Biologie cellulaire

PURPER-OUAKIL Diane : Pédopsychiatrie, addictologie

QUERE Isabelle : Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire - option médecine vasculaire

SOTTO Albert : Maladies infectieuses, maladies tropicales
TOUITOU Isabelle : Génétique
TRAN Tu-Anh : Pédiatrie
VERNHET-KOVACSIK Hélène : Radiologie et imagerie médicale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS - PUPH 2ème classe

ASSENAT Éric : Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BERTHET Jean : Philippe : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud : Pneumologie, addictologie
CANAUD Ludovic : Chirurgie vasculaire, Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine : Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAPTIER Guillaume : Anatomie
CAYLA Guillaume : Cardiologie
COLOMBO Pierre : Emmanuel : Cancérologie, radiothérapie
COSTALAT Vincent : Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand : Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe : Anesthésie-réanimation
DAIEN Vincent : Ophtalmologie
DORANDEU Anne : Médecine légale
DUPEYRON Arnaud : Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc : Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX VIALA Cécile : Rhumatologie
GENEVIEVE David : Génétique
GODREUIL Sylvain : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien : Urgences et Post urgences psychiatriques
GUILPAIN Philippe : Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement, addictologie
GUIU Boris : Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine : Cancérologie, radiothérapie
JACOT William : Cancérologie, Radiothérapie
JUNG Boris : Réanimation, médecine d'urgence
KALFA Nicolas : Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal : Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence : Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin : Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie : Néphrologie
LETOUZEY Vincent : Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
LONJON Nicolas : Neurologie

LOPEZ CASTROMAN Jorge : Psychiatrie d'adultes, addictologie
LUKAS Cédric : Rhumatologie
MAURY Philippe : Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid : Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier : Néphrologie
NAGOT Nicolas : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David : Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio : Chirurgie générale
PARIS Françoise : Biologie et médecine du développement et de la reproduction, gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc : Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia : Physiologie
POUDEROUX Philippe : Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
RIGAU Valérie : Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François : Pédiatrie
ROGER Pascal : Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François : Hématologie, transfusion
ROUBILLE François : Cardiologie
SEBBANE Mustapha : Anesthésie-réanimation
SIRVENT Nicolas : Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme : Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre : Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane : Nutrition
THOUVENOT Éric : Neurologie
THURET Rodolphe : Urologie
VENAIL Frédéric : Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max : Ophtalmologie
VINCENT Denis : Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry : Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne : Endocrinologie - diabétologie - nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PU 1ère classe

COLINGE Jacques : Cancérologie, signalisation cellulaire et systèmes complexes
LAMBERT Philippe : Médecine générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PU 2ème classe

AMOUYAL Michel : Médecine générale
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila : Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent : Sociologie, démographie

PROFESSEURS ASSOCIES

BESSIS Didier : Dermato-vénéréologie

CLARY Bernard : Médecine générale

DAVID Michel : Médecine générale

MEUNIER Isabelle : Ophtalmologie

MULLER Laurent : Anesthésie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François : Anesthésie-réanimation, médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe : Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS - MCUPH hors classe

BOULLE Nathalie : Biologie cellulaire

CACHEUX RATABOUL Valère : Génétique

CARRIERE Christian : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

FABBRO PERAY Pascale : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE BUYS Dominique : Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie

GIANSILY BLAIZOT Muriel : Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck : Cytologie et histologie

PUJOL Joseph : Anatomie

RICHARD Bruno : Thérapeutique, addictologie

RISPAIL Philippe : Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS - MCUPH 1ère classe

BADIOU Stéphanie : Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent : Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline : Cancérologie, radiothérapie

BRET Caroline : Hématologie biologique

COSSEE Mireille : Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey : Neurologie

GIRARDET BESSIS Anne : Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine : Hématologie, transfusion

LESAGE François-Xavier : Médecine et santé au travail

MATHIEU Olivier : Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas : Neuroradiologie

MOUZAT Kévin : Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine : Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal : Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RAVEL Christophe : Parasitologie et mycologie
SCHUSTER BECK Iris : Physiologie
STERKERS Yvon : Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS - MCUPH 2ème classe

BERTRAND Martin : Anatomie
DE JONG Audrey : Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie : Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe : Médecine Vasculaire
GOUZI Farès : Physiologie
HERRERO Astrid : Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric : Pédiatrie
KUSTER Nils : Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain : Maladies infectieuses, maladies tropicales
MURA Thibault : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie : Psychiatrie d'adultes, addictologie
PANTEL Alix : Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie : Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa : Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline : Immunologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - MCU hors classe

BADIA Eric : Sciences biologiques fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - MCU classe normale

BECAMEL Carine : Neurosciences
BERNEX Florence : Physiologie
CHAUMONT DUBEL Séverine : Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie : Biologie cellulaire
COSTA David : Médecine générale
DELABY Constance : Biochimie et biologie moléculaire
FOLCO LOGNOS Béatrice : Médecine générale
GUGLIELMI Laurence : Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent : Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique : Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien : Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel : Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine : Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme : Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ GASSER Sylvie : Neurosciences
MOUTOT Gilles : Philosophie
OUDE ENGBERINK Agnès : Médecine générale
PASSERIEUX Emilie : Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie : Histologie
TAULAN Magali : Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

GARCIA Marc : Médecine générale
MILLION Elodie : Médecine générale
PAVAGEAU Sylvain : Médecine générale
REBOUL Marie-Catherine : Médecine générale
SERAYET Philippe : Médecine générale

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN : Rhumatologie
BASTIDE Sophie : Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent : Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume : Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
SOUICHE François-Régis : Chirurgie générale
TORRE Antoine : Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

Je suis convaincue que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de mon travail m'ont permis d'apprendre, de progresser et de devenir meilleure.

Aux membres du jury,

A mon président de jury, Monsieur le Professeur Philippe GUILPAIN,

Vous me faites l'honneur de présider mon travail de thèse. Je vous remercie d'avoir pris le temps de m'écouter et de discuter avec moi. Soyez sûr de mon plus grand respect.

A Mme le Professeur Hélène VERHNET-KOVASCIK,

Je suis sensible à l'intérêt que vous avez porté à mon travail en acceptant de le juger et particulièrement dans le domaine de la radiologie interventionnelle. Veuillez trouver toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Arnaud BOURDIN,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail avec votre regard expert en pneumologie. Veuillez trouver mes sincères reconnaissances.

A Monsieur le Docteur Sébastien BOMMART,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de participer à mon travail et pour toutes les heures consacrées à relire les scanners. J'espère m'en montrer digne.

A ma directrice de thèse,

Mme le Docteur Sophie RIVIERE,

Les mots ne sont pas assez forts pour exprimer ma gratitude envers toi. Un immense merci d'avoir accepté de diriger ce projet, pour tes multiples conseils, ton écoute, ton expertise en tant que médecin interniste, coordinatrice du centre de compétence de la maladie de Rendu Osler de Montpellier et pour toutes les heures et les nuits passées à relire mon travail. Je suis également profondément admirative de tes qualités humaines, ta rigueur et ta grande générosité. Je suis profondément honorée de pouvoir continuer à travailler à tes côtés à l'avenir.

Aux personnes qui ont également contribué à la réalisation de ce projet de thèse,

A M. GRAS et M. GIANGRASSO, sans qui je n'aurais pas pu convoquer les patients.

A M. le Docteur MURA, pour la précieuse aide méthodologique.

A Mme Maja JURTELA, pour tes connaissances statistiques et ta disponibilité.

A Mme Joëlle LUCIDO-BATTIER, ainsi que tous les membres du réseau de la maladie de Rendu Osler. J'espère que nous nous retrouverons bientôt lors des réunions du réseau.

A Flo, tu es au top !

A Monsieur le Professeur Henri PLAUCHU, je vous remercie pour vos encouragements, veuillez trouver toute ma gratitude, mon respect et mon admiration.

A mes maitres et amis Clermontois,

A Monsieur le Professeur George ESCANDE (alias Jojo), qui nous a malheureusement quitté trop tôt... Je n'oublierais jamais l'odeur du laboratoire d'anatomie et nos heures passées à examiner les os ! Merci pour ton dynamisme.

L'équipe du laboratoire de neuroscience du Pr DURIFF et à Céline S, qui m'ont si gentiment accueillie lors de mon stage de Master 1.

A Damien BOUVIER, tu croyais en moi depuis la P1, ma réussite aujourd'hui est en partie grâce à toi. A Akrim, j'aimerais que vous puissiez me voir aujourd'hui. A Bouch, comme le ciel ne m'est pas tombé sur la tête j'ai pu devenir médecin, et Monsieur Ouchaine, je n'aime toujours pas les statistiques ^^

A Pierre BLANC, je pense toujours à vous lorsque je fais une gazométrie.

A ma chère Elodie J, ma grande sœur de cœur. Tu as toujours été un modèle pour moi. Je suis heureuse de te savoir si bien entourée de Seb et Clélie.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation d'interniste,

Je remercie mes Professeurs et Maitres,

Monsieur le Professeur LE QUELLEC, vous êtes un modèle pour tous les étudiants. Soyez sûr de ma plus grande estime.

Monsieur le Professeur RIBSTEIN, pour votre patience et votre bonne humeur contagieuse, un grand merci.

Monsieur le Professeur FESLER, pour votre écoute et votre disponibilité auprès des étudiants.

A mes chefs de médecine interne (par ordre de rencontre),

Monsieur le Docteur BERTCHANSKY, Madame le Docteur DONNADIEU-RIGOLE, Madame le Docteur OLIVE, Monsieur le Docteur OZIOL, Monsieur le Docteur SIMORRE et les médecins du service de médecine interne de Béziers, Madame le Docteur ROUBILLE, Madame le Docteur ZERKOWSKI et les médecins du service de médecine interne et HTA,

Monsieur le Docteur KONATE et Madame le Docteur RULLIER,

Je remercie Monsieur le Docteur GOULABCHAND, j'admire tes connaissances, ton côté pétillant et ton humour tu peux m'appeler « docteur GAU » pour de vrai cette fois. Monsieur le Docteur MARIA merci pour ton grand sourire et ce sentiment que j'ai de te connaître depuis toujours. Monsieur le Docteur DUFOUR, pour ta profonde gentillesse et ton soutien. Je serais fière de pouvoir un jour te ressembler.

Monsieur le Docteur FONTAINE tu ne peux pas savoir l'estime que j'ai pour toi, j'aimerais être un médecin comme toi. Madame le Docteur YECHE « notre maman à tous » et tous les médecins du service de médecine interne de la clinique Beausoleil. Merci à la dream team !

Je vous remercie de m'avoir entourée, formée, aidée, soutenue et accompagnée, et de m'avoir fait tant aimer la médecine interne !

A mes chefs durant mon internat,

Monsieur le Docteur GAILLARD et les médecins du service de neurologie de Perpignan, Madame le Docteur PLATON, Madame le Docteur MACHADO, Monsieur le Professeur JUNG et tous les médecins du service de réanimation métabolique du CHU Lapeyronie, Mesdames les docteurs CHATRE et PANSU, Monsieur le Professeur LEMOING et les médecins du service de maladies infectieuses. Monsieur le Docteur PERS et Monsieur le Professeur JORGENSEN et les médecins du service de Rhumatologie du CHU de Lapeyronie

Je vous remercie d'avoir permis que mon internat soit aussi riche et formateur !

Je remercie toutes les équipes paramédicales que j'ai eu le plaisir de rencontrer durant mon internat et qui ont contribué à ma formation. Merci à Stéphanie et Fabienne les meilleures cadres du monde !

Merci également à Mesdames les secrétaires (Sylvie, Flo, Karine...) pour votre sourire et votre efficacité.

A tous mes co-internes,

Floriane, Jordan, Valérian, Simon, Redha, Yvann, Benoit, Aurélie, Amandine, Lucile, Alice, Emmanuel, Caroline, Justine, Charles, Ludovic, les deux Camille, Céline, Boris, Bertrand, John, Ludivine, Anahi, Julia, Angèle, Rejane, Odile, Claire...

Merci pour m'avoir soutenue et accompagnée et d'avoir fait de ces cinq années d'internat, une formidable aventure !

A mes ami(e)s,

Elisa, « un ami est celui qui vous laisse l'entière liberté d'être ce que vous croyez être » Jim Morisson. Je sais que tu gardes toujours un œil sur moi et je t'en remercie. Ces cinq années n'auraient pas pu être sans toi, merci pour tous ces moments de confidences et de fous-rires que j'espère poursuivre pour toujours !

My-Linh, comment puis-je te remercier pour tes heures passées à te battre contre Word, pour ta générosité, ta douceur, ton réconfort. J'espère être longtemps près de toi.

Claire T, tu tiens une place particulière dans mon cœur, je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre !

Simon L, pour ta douceur et ton écoute, merci !

Mathieu G (alias Berichou ou le meilleur dessinateur de Chat-d'œuvre... Oups on avait dit qu'on le dirait plus ;) Merci d'être présent depuis les bons p'tits plats à Béziers jusqu'à aujourd'hui, il y a toujours la revanche de jeux de société à faire !

Jan (alias l'asticot) pour tes danses endiablées, tes qualités vocales (Roxette n'a qu'à bien se tenir) !

Elodie C, merci pour ton écoute et ton soutien. On va pouvoir continuer nos discussions mais il faudra installer un canapé-lit dans notre bureau ;)

Philine, merci pour ces bons moments passés ensembles !

Léo, mon futur co-chef, je suis très heureuse de débiter une nouvelle aventure à tes côtés.

Julie, merci pour ton beau sourire. J'espère partager encore de bons moments à tes côtés !

A ma famille de St Eloi, il s'est passé un je ne sais quoi là-bas que je n'oublierais jamais.

Emilie, depuis que nous nous sommes croisées à la première porte de l'internat je sais que tu seras toujours dans mon cœur, je n'oublierai jamais notre voyage à New York et ma cuite aux mojitos !

Pauline et Sylvain, ce sera toujours un immense plaisir de partager des moments avec vous !

Kévin, j'ai l'impression de te connaître depuis toujours, je me souviens de nos discussions à refaire le monde et de tes grandes qualités de chef cuistot ;)

Sarah, merci pour cette année que tu as passé à mes côtés et notre belle amitié. J'espère que Snoopy m'a oubliée ! Quentin, pour tes multiples qualités et notamment de bricoleur !

Nico, Baris, Mathilde, Nathalie, Amandine, Takki, Guillaume, Boran et Emilie merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Mes deux tic et tac : Fanny et Marie, cela me fait toujours plaisir de vous voir et de partager des moments avec vous ! Alice, pour ces soirées pleines de joie et de bonheur ! Merci de me soutenir et de m'accompagner chaque jour.

A Alexandre Guilhem, merci pour tous tes conseils et ta bonne humeur.

A Jacques, merci de m'avoir prêté Sophie aussi longtemps, pour tes merveilleuses qualités artistiques à l'occasion de notre poster et nos parties de salsa à Porto Rico

A Sabine pour m'avoir aidé à mieux comprendre tous ces gènes, et pour ta bonne humeur et ton sérieux implacable lors des jeux de société.

A ma famille,

A mes parents, vous avez cru en moi depuis toujours et si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous ! Papa, tu m'as appris la persévérance, le courage (le rangement aussi, j'essaie de m'améliorer...). Merci pour tes bons petits plats et tes blagues qui nous font rire aux larmes ! Maman, je n'aurais jamais pu en arriver là sans ta douceur, tes gâteaux du réconfort et ton amour inconditionnel. Je vous aime !

Ma sœur Sophie ☺ (depuis le temps qu'on se connaît !) il n'y a pas de mots pour te dire combien je t'aime, tu fais partie de moi... On a tout traversé ensemble, y compris ces années de médecine avec des moments parfois difficiles mais contre balancés par tellement de bonheur aussi, depuis nos fiches qui tapissaient les murs à nos rêves de devenir médecin... Je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre !

Mon frère Pierre, mon rayon de soleil. Tu illumines ma vie depuis que tu es né ! On se comprend rien qu'en se regardant, avec Sophie vous êtes ma plus grande force ! Mon amour pour vous est sans limite...

Mamie Alice, je suis si fière de porter ton nom, cet équilibre délicat entre une incroyable douceur et une grande détermination... Ton tempérament me guide chaque jour, je sais que tu aurais aimé être là, c'est pour cela que je te dédie cette thèse.

Papi Raymond, merci pour ton généreux sourire et tes truites pêchées avec amour !

A Yvette et Serge pour votre soutien sur Terre et au-delà...

Papi Pierrot et Mamie DD, vous m'avez vu galérer depuis la première année de médecine puis mettre le réveil pour ne pas oublier de pleurer de bonheur quand j'ai eu le concours... Merci pour votre soutien et votre écoute. J'ai quitté le sol Auvergnat mais vous êtes dans mon cœur pour toujours, j'espère que vous êtes fiers de moi, je vous aime !

Mes Taties Annie et Marie José, pour vos prières. Je suis si fière que vous ayez pu assister à ma soutenance de thèse.

Philippe, Fabienne, Pierre, Jean-Christophe ainsi que le petit Olivier et Lorna, vous me connaissez depuis toujours, je suis heureuse que vous soyez présents le jour de ma thèse !

Emmanuelle, ma cousine préférée, ta bonne humeur est communicative, tu es extraordinaire !
Merci pour ce voyage en Sicile avec les conod'Italiano et tous les prochains que nous allons faire ensemble !

Richard, Amélie et les petits cousins. Des vacances passées ensemble à mon premier stéthoscope, vous êtes dans mon cœur.

A tous les patients que j'ai eu la chance de rencontrer,

Vous me rendez au centuple ce que je peux vous apporter, merci !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
A. La maladie de Rendu Osler.....	2
A.1. Généralités sur la maladie de Rendu Osler	2
A.1.1. Un peu d'histoire.....	2
A.1.2. Epidémiologie.....	3
A.2. Aspects cliniques	3
A.2.1. Hérité familiale	4
A.2.2. Saignements extériorisés.....	4
A.2.3. Malformations artério-veineuses viscérales	5
A.2.4. Syndrome de polypose gastro-intestinale juvénile et de MRO.....	8
A.2.5. Aspects diagnostiques : les Critères de Curaçao	8
A.2.6. Comorbidités des patients atteints de MRO	9
A.2.7. Elements biologiques.....	10
A.2.8. Diagnostics différentiels	10
A.3. Aspects génétiques	11
A.3.1. Description des gènes impliqués dans la MRO	11
A.3.2. Les types de MRO.....	13
A.3.3. Mécanisme de l'haplo-insuffisance.....	13
A.3.4. Pénétrance	13
A.3.5. Expression phénotypique.....	14
A.3.6. Corrélations génotype-phénotype.....	14
A.3.7. Le dépistage génétique	14
A.4. Physiopathologie	15
A.4.1. La superfamille du TGF β	16
A.4.2. Les voies de signalisations impliquées	17
A.4.3. Mécanismes de transcription cytoplasmiques.....	17
A.4.4. Perturbation de l'angiogenèse	18
A.4.5. Modèle physiopathologique actuel	20
A.4.6. Principes généraux de la prise en charge.....	22
B. Les malformations artério-veineuses pulmonaires	23
B.1. Epidémiologie des MAVP	23

B.2. Physiopathologie	23
B.3. Description, classifications	25
B.4. Diagnostics différentiels des MAVP.....	27
B.5. Présentations cliniques	27
B.5.1. Symptomatologie	27
B.5.2. Complications secondaires.....	28
B.6. Dépistage, gestion et suivi des MAVP dans la MRO.....	29
B.6.1. Dépistage	29
B.6.2. Le suivi des MAVP.....	35
B.6.3. Problématique du suivi des petites MAVP	36
C. Etude de la cohorte montpelliéraine	38
C.1. Objectifs principaux.....	38
C.2. Objectifs secondaires	38
METHODE	39
A. Identification des patients	39
B. Recueil des données	39
C. Analyse radiologique	40
C.1. Définition des MAVP.....	40
C.2. Constitution des deux groupes de patients	40
C.2.1. Groupe 1	41
C.2.2. Groupe 2	41
C.3. Définitions des résultats des embolisations.....	42
D. Analyses statistiques des données	42
E. Ethique et législation.....	43
RESULTATS	44
A. Diagramme de flux	44
B. Caractéristiques des patients	45
B.1. Paramètres démographiques	45
B.2. Description des paramètres cliniques	45
B.3. Caractéristiques génétiques	46
C. Les MAVP	46
C.1. Dépistage des MAVP	46
C.1.1. L'échographie cardiaque de contraste.....	46

C.1.2. Le scanner thoracique	47
C.1.3. Prévalence des MAVP.....	47
C.1.4. Comparaison des patients en fonction de la présence d'une MAVP	48
C.2. Incidence des MAVP	49
C.2.1. Groupe 1	49
C.2.2. Groupe 2	50
C.3. Risque de MAVP.....	50
D. Analyse et suivi des MAVP	51
D.1. Les MAVP au scanner initial	51
D.2. Les MAVP incidentes	52
E. Complications neurologiques des MAVP	54
E.1. Risque d'AIT	54
E.2. Risque d'AVC.....	54
E.3. Risque d'abcès cérébral	55
E.4. Facteurs de risque de complications neurologiques	56
F. Analyse du groupe des TDM $\geq$ 5 ans de suivi	56
G. Evolution des MAVP	57
DISCUSSION	59
A. Prévalence des MAVP	61
B. Dépistage de MAVP	61
C. Typologie des MAVP	62
D. Incidence des MAVP au cours du temps	62
E. Evolution des MAVP.....	63
E.1. Efficience de l'embolisation.....	64
E.2. Complications des embolisations	66
F. MAVP non traitées	66
G. Complications neurologiques au cours du suivi	67
H. Problématique du suivi	69
I. Les limites de l'étude	71
J. Points forts de l'étude	72
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES	84

LISTE DES ABREVIATIONS

aa :	acides aminés
ACVRL-1 :	Activin A receptor like 1
AIT :	Accident ischémique transitoire
ALK 1 :	Protein activin receptor-like kinase 1
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BMP9 :	Bone Morphogenetic Protein 9
BMPR2 :	Bone morphogenic protein receptor type 2
CC :	Centre de compétence
CR :	Centre de référence
ENG :	Endogline
ESS :	Epistaxis severity score
FAV :	Fistule artério-veineuse
GFF2 :	Growth Differentiation Factor 2
HAS :	Haute autorité de santé
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
JP-HHT :	Juvenil polyposis-Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
MADH4 :	Mothers Against Decapentaplegic homolog 4
MAV :	Malformations artério-veineuses
MAVP :	Malformations artério-veineuses pulmonaires
MRO :	Maladie de Rendu Osler
PA :	Personne-année
PNDs :	Protocole national de diagnostic et de soins
RASA 1 :	RAS p 21 protein activator 1
SmaD 4 :	Signal transcription Mother Against Decapentaplegic homolog 4 protein
TEMPI :	Telangiectasias Erythrocytosis Monoclonal Gammopathy Perinephric-fluid collections and intra pulmonary shunting
TGFβ :	Transforming Growth Factor β
TIPS :	Shunt porto-systémique intra hépatique par voie trans-jugulaire

VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
MIMMO	Médecine interne et maladies multi-organiques
ARC	Attaché de recherche clinique
HR	Hazard Ratio
FOP :	Foramen oval permeable

LISTE DES IMAGES

Photographie 1. (Dr Rivière) Télangiectasies cutanéomuqueuses sur le visage, les joues, la langue (a), les conjonctives (b) et les doigts (c)

Image 2. Images de scanners en coupes coronale et axiale montrant une MAVP simple à gauche et une complexe à droite

Image 3. Images de scanners en coupe sagittale (à gauche) et axiale (à droite) montrant des MAVP multiples

Image 4. Cathétérisme d'une MAVP simple (une artère afférente et un sac) à gauche et complexe (2 artères afférentes alimentant un sac avec une veine de drainage) à droite au cours d'une artériographie

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Modèle de signalisation des récepteurs d'ALK 1 avec TGF- β comme ligand d'après Lebrin

Figure 2. Voies de signalisation de la super-famille du TGF- β impliquées dans la physiopathologie de la MRO d'après Schovlin

Figure 3. Implication de la voie BMP9 dans la MRO d'après David et Bailly

Figure 4. Les deux phases de l'angiogenèse avec les facteurs impliqués d'après David

Figure 5a. Schéma de la physiologie de l'angiogénèse d'après David

Figure 5b. Balance angiogénique dans la MRO d'après Bailly

Figure 6. Schéma montrant l'altération progressive du lit capillaire

Figure 7. Schématisation de l'hypothèse de l'évolution des MAVP d'après White

Figure 8. Classification schématique des MAVP selon le nombre d'artères afférentes d'après Contegiacomo

Figure 9. Illustration des dispositifs : coils (A) Amplazer type IV (B) et bouchon microvasculaire (C) (D) selon Charmarthy

Figure 10. Algorithme de Andrea Contegiacomo

Figure 11. Diagramme de flux des patients

Figure 12. Distribution des patients (n=261) selon la présence de MAVP

Figure 13. Courbe de Kaplan-Meier : Incidence des nouvelles MAVP chez les patients sans MAVP au scanner initial sur 10 ans

Figure 14. Courbe de Kaplan-Meier : Comparaison des apparitions de nouvelles de MAVP chez les patients sans (tracé bleu) et avec MAVP (tracé rouge) au scanner initial sur 10 ans

Figure 15. Courbe Kaplan-Meier des AIT selon la présence de MAVP sur le scanner initial

Figure 16. Courbe Kaplan-Meier des AVC selon la présence MAVP sur le scanner initial

Figure 17. Courbe Kaplan-Meier des abcès cérébraux selon la présence de MAVP sur le scanner initial

Figure 18. Caractéristiques des MAVP au 1^{er} scanner chez les patients avec 2 scanners à au moins 5 ans d'intervalle

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Aspects cliniques de la MRO, la fréquence et le traitement d'après Cottin

Tableau 2. Corrélation génotype/phénotype d'après Torbjorn-Karlsson

Tableau 3. Tableau issu de l'article de Torbjorn Karlsson, 2018. Corrélations génotype/phénotype

Tableau 4. Diagnostics différentiels des MAVP selon contegiacomo et al 2019

Tableau 5. Rappel des recommandations actuelles 2011 et PND5 2018

Tableau 6. Caractéristiques de la cohorte

Tableau 7. Caractéristiques des patients selon la présence de MAVP sur le scanner initial

Tableau 8. Caractéristiques des patients et prise en charge des MAVP incidentes en fonction du groupe

Tableau 9. Caractéristiques des MAVP hors MAV déjà embolisées au scanner initial

Tableau 10. Résultats du suivi des embolisations

Tableau 11. Répartition des 18 MAVP incidentes chez les patients du groupe 1 et du groupe 2

Tableau 12. Résultats du suivi des MAVP non embolisées

Tableau 13. Caractéristiques des patients avec 2 scanners thoraciques à au moins 5 ans d'intervalle

Tableau 14. Comparaison des taux de recanalisation entre la littérature et notre étude

Tableau 15. Synthèse des deux principales études récentes concernant l'étude des MAVP non traitables par embolisation en comparaison avec notre étude

INTRODUCTION

La maladie de Rendu Osler (MRO) est une des moins rares des maladies rares en France. Elle concerne environ 10 000 personnes. Il s'agit d'une génopathie vasculaire associant épistaxis, télangiectasies, antécédents familiaux de MRO et parfois des malformations vasculaires viscérales (pulmonaires, hépatiques ou du système nerveux central).

Le service de Médecine interne - Maladies multi-organiques de l'adulte du CHU de Montpellier est labellisé centre de compétence (CC) pour la MRO depuis 2005.

Chaque année, environ 30 nouveaux patients sont diagnostiqués.

La prise en charge de la MRO est pluridisciplinaire, parfois complexe. Les malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP), source de complications respiratoires ou neurologiques font l'objet de recommandations nationales et internationales. Ainsi, un dépistage systématique de ces MAVP doit être proposé à tout patient atteint de la MRO. En effet, l'embolisation des MAVP lorsqu'elle est possible prévient ces complications. Il est conseillé un suivi régulier des MAVP. Cependant, le rythme de la surveillance et ses modalités sont controversés compte tenu du risque lié au cumul de radiations ionisantes des scanners thoraciques répétés. Ainsi, il nous est apparu pertinent de reprendre les données des patients suivis dans notre CC MRO. L'objectif est de déterminer la prévalence et l'incidence des MAVP de nos patients, d'observer l'évolution de leurs MAVP et les complications neurologiques afin de discuter des modalités de suivi.

La première partie de notre travail décrit les signes cliniques et les données physiopathologiques actuelles de la MRO. La deuxième partie détaille la problématique du suivi des MAVP. Enfin, la troisième partie expose les résultats de notre étude.

A. La maladie de Rendu Osler

A.1. Généralités sur la maladie de Rendu Osler

A.1.1. Un peu d'histoire...

En 1865, un médecin anglais, Benjamin Babington, publie l'observation d'une « tendance héréditaire aux épistaxis » touchant 14 sujets d'une même famille sur 6 générations.

En 1896, le docteur français **Henri Rendu**, observe chez un homme de 52 ans « la coexistence d'une anémie avec la disposition quotidienne à saigner spontanément du nez ». La coagulation sanguine chez cet homme, non alcoolique, est normale alors que les épistaxis, parfois nocturnes peuvent être abondantes. Il décrit des petits angiomes sur la peau du visage et des télangiectasies sur les muqueuses buccales (joues, lèvres, langue, palais). Sans les avoir vus, Henri Rendu suppose l'existence d'angiomes de la cloison et des fosses nasales chez ce patient « pseudo hémophile » dont la mère et le frère présentent les mêmes symptômes.

Cinq ans plus tard, en 1901, le docteur canadien **William Bart Osler** de l'Université de Baltimore, décrit l'association d'épistaxis récurrentes et de multiples télangiectasies cutanéomuqueuses ; il affirme le caractère familial de cette maladie et la distingue de l'hémophilie. Il évoque les complications viscérales et complète la description clinique.

En 1907, le médecin allemand, **Frederick Parkes Weber** décrit la même maladie chez une femme de 60 ans et 6 sujets de sa famille sur 4 générations.

Durant ces années, le syndrome apparaîtra sous différents noms : d'abord sous celui de « Babington's disease », ensuite en Amérique, « Osler-Weber-Rendu », tandis qu'en Europe, il sera connu comme celui de « Rendu-Osler-Weber », en France « Rendu-Osler ».

Le docteur Hanes, en 1909 introduira le terme « Télangiectasies Hémorragiques Héréditaires », « Hereditary Hemorrhagic Telangectasia » (HHT) en anglais qui est maintenant l'appellation internationale de la maladie de Rendu-Osler.

Le premier diagnostic clinique de malformations artérioveineuse pulmonaire (MAVP) a été décrit en 1939. En 1942, le premier traitement chirurgical réussi de MAVP consiste en une pneumonectomie. L'excision locale devint l'option thérapeutique privilégiée en 1959.

Décrite pour la première fois en 1977, **l'embolisation pulmonaire par trans-cathéter** est considérée comme la référence dans le traitement des MAVP depuis 1983.

En 1978, les malformations artério-veineuses (MAV) neurologiques sont identifiées.

En 1980, l'endoscopie permet d'observer les télangiectasies digestives.

À partir de 1984, les échographies hépatiques ont contribué à décrire l'aspect des MAV hépatiques.

A.1.2. Epidémiologie

La MRO est une maladie génétique rare (OMIM 187300), définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme une maladie atteignant moins d'une personne sur 2 000 en population générale.

La prévalence de la MRO varie dans le monde :

- Au Nord du Japon elle est estimée à environ 1 sur 5000 à 1 sur 1/10000, comparable à celle du Danemark, de l'Europe, du Royaume uni et de l'Amérique (1). La prévalence la plus élevée dans le monde (1/1331), est connue aux Antilles Néerlandaises dans la population Afro-Caraïbéenne(2).
- En France, avant les années 1980, la MRO était répertoriée comme très rare (moins de 1/50000 sujets). L'observation d'une importante prévalence de la MRO dans la vallée de la Valserine (entre 1/1 300 et 1/2 500 habitants) complétée par une enquête épidémiologique en 1980 sur l'ensemble du pays a permis d'affirmer une prévalence supérieure à 1/8 460 en région Rhône-Alpes (3). Actuellement, la prévalence se situe entre 1/6 000 et 1/8000, soit un nombre de malades probable autour de 10 000 (3,4).

A.2. Aspects cliniques

La MRO est caractérisée par 3 éléments cliniques principaux (5) :

- une hérédité familiale,
- des saignements extériorisés
- et des malformations artério-veineuses viscérales.

Le tableau 1 (page 31) résume les éléments cliniques de la MRO.

A.2.1. Hérité familiale

La transmission héréditaire de la MRO se fait sur un mode autosomique dominant. Chaque patient atteint a donc au moins un apparenté au premier degré atteint (ascendant ou descendant). Les néo-mutations sont possibles mais rares (6)

A.2.2. Saignements extériorisés

Epistaxis

La fréquence est de 90-95%. Une épistaxis correspond à une hémorragie extériorisée par les fosses nasales. Dans la MRO, elles sont décrites comme spontanées, récurrentes, irrégulières, diurnes et nocturnes. Elles sont liées à la présence de télangiectasies de la muqueuse nasale. La moitié des individus débute les épistaxis dans l'enfance. L'âge moyen de début des épistaxis dépend de la mutation impliquée : 11 ans pour les patients mutés sur l'Endogline, 19 ans pour ceux mutés sur le gène *Activin A receptor-like 1 (ACVRL-1)* ; 50 à 60 % des patients saignent avant l'âge de 20 ans. Les épistaxis ont tendance à augmenter avec l'âge. Elles peuvent entraîner une carence martiale voire une anémie chronique. La sévérité des épistaxis varie selon les individus. Il existe un score de sévérité des épistaxis (ESS)(7). Elles constituent le principal symptôme de la maladie et occasionnent un handicap social et une altération de la qualité de vie significatifs (8). Les tableaux de choc hémorragiques sont très rares. Le traitement est local : méchage humide, parfois lasers, embolisations, dermatoplastie septale voire oblitération des fosses nasales (opération de Young). Le tacrolimus pour son action anti-angiogénique est en cours d'évaluation en pommade nasale. Les premiers résultats sont encourageants (résultats en cours de publication). En revanche, le spray nasal de Bevacizumab n'a pas été efficace (9).

Télangiectasies

Une télangiectasie correspond à une dilatation permanente des vaisseaux de petits calibres (artérioles, capillaires, veinules) de la peau ou des muqueuses. La MRO est caractérisée par la présence de télangiectasies cutanées de localisations particulières (Photographie 1) : extrémités des doigts, visage (lèvres, nez, oreilles), mains, pieds et des muqueuses (face interne des lèvres, langue, palais, conjonctive, muqueuse nasale et digestive). Elles apparaissent au cours du temps,

le plus souvent au cours de la troisième décade et ont tendance à s'aggraver progressivement. Elles sont exceptionnelles chez l'enfant.

Leur préjudice est essentiellement esthétique mais elles peuvent également être hémorragiques :

- Sur la muqueuse nasale, elles sont à l'origine des épistaxis.
- Sur la muqueuse digestive, elles provoquent des hémorragies occultes.

Il existe une hétérogénéité entre les patients quant au nombre des télangiectasies. Elles doivent être au moins au nombre de 5 pour être retenues comme critère diagnostique.

A.2.3. Malformations artério-veineuses viscérales

Une malformation artério-veineuse est une anomalie du développement vasculaire caractérisée par une connexion directe entre l'artère et la veine, sans interposition du lit capillaire.

La lésion de base, la fistule artério-veineuse (FAV), est une télangiectasie qui évolue en grossissant à cheval sur la jonction capillaire qu'elle élargit, créant ainsi un *shunt* artério-veineux dans l'intestin, le foie, le poumon ou le système nerveux central (10).

Les **3 localisations principales** observées au cours de la MRO posent chacune des problèmes spécifiques :

Atteinte pulmonaire (détaillée dans la partie consacrée aux MAVP)

Sa fréquence est estimée entre 30 et 50% des patients. Les MAVP sont plus fréquentes chez les patients mutés sur l'Endogline. Elles peuvent entraîner une dyspnée, mais la plupart des patients sont asymptomatiques. Même en l'absence de symptômes, le dépistage et le traitement des MAVP est recommandé car elles compromettent la fonction de filtre du poumon, et être ainsi la cause d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'abcès cérébraux (11) . Une rupture des MAVP, conduisant à une hémoptysie ou hémothorax est rare, mais peut engager le pronostic vital (12). Enfin, les MAVP peuvent entraîner une Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) autonome ou par hyperdébit (13).

Atteinte hépatique

Sa fréquence est évaluée à 30 à 80%. Elle est plus fréquente chez les patients mutés sur le gène ALK1 et chez les femmes. La plupart des patients sont asymptomatiques avec une fonction

hépatique préservée. Les malformations hépatiques grossissent avec l'âge et peuvent s'aggraver pendant la grossesse. Les formes graves sont rares et souvent liées à une insuffisance cardiaque à haut débit et/ou une hypertension portale. Les présentations cliniques varient en fonction du nombre et du type de MAV (14–16). Les MAV hépatiques peuvent concerner les trois systèmes circulatoires :

- shunts entre l'artère hépatique (ou ses branches) et le système porte responsables d'hypertension portale parfois compliquée d'ascite, d'encéphalopathie hépatique ou de rupture de varices œsophagiennes.
- shunts entre l'artère hépatique et les veines sus-hépatiques associés à des tableaux d'insuffisance cardiaque à haut débit compliqués de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire.
- shunts entre la veine porte et les veines sus-hépatiques parfois à l'origine d'ischémie biliaire.

Alors qu'il est recommandé de dépister systématiquement les MAVP, le dépistage des MAV hépatiques est moins bien défini. L'échographie hépatique reste l'examen de 1^{ère} intention afin de décrire en particulier la taille, l'aspect de l'artère hépatique, du tronc porte et de mesurer les flux. On y associe une échographie cardiaque avec mesure du débit cardiaque(14). Le traitement est symptomatique : restriction salé, diurétiques, correction de l'anémie et de l'arythmie si besoin. La transplantation hépatique est le traitement de choix des atteintes sévères. Le moment adéquat pour la transplantation reste incertain. En 2012, il a été décrit l'intérêt du Bevacizumab, pour réduire le débit cardiaque et ses conséquences dans les atteintes hépatiques symptomatiques (17).

Atteinte neurologique cérébrale et médullaire

Sa fréquence est de 8 à 25% des patients comparé à 1/100 000 dans la population générale. Elle est un peu plus fréquente chez les patients mutés sur l'Endogline. Elle s'exprime par des hémorragies cérébrales ou médullaires, des migraines, des crises d'épilepsie, des paraplégies (MAV spinales) (18). Elles sont surtout symptomatiques dans l'enfance, notamment avant l'âge de 5 ans pour les fistules artério-veineuses (FAV)(19).

On décrit 4 types d'anomalies : FAV, macro-malformation artério-veineuse de type nidus, micro-malformation artério-veineuse et télangiectasies capillaires. Elles sont souvent supratentorielle, de petites tailles et de localisation corticale (20) (21). Elles ont une histoire

naturelle différente des MAV de la population générale. Le taux de rupture est estimé à 0.36 à 0,56% par an, risque plus faible que pour les formes sporadiques de MAV(20). Elles nécessitent une simple surveillance, parfois, elles peuvent justifier d'une embolisation (si MAV >1cm) ou une exérèse chirurgicale (22). Chez l'enfant, de volumineuses malformations spinales peuvent être responsables d'asymétrie de croissance par vol vasculaire (23).

Atteinte digestive

Il s'agit de saignements gastro intestinaux (fréquence environ 25% des patients). Les saignements sévères sont plus fréquents chez les sujets âgés. Ces lésions décrites parfois comme angiodysplasies sont identifiées par endoscopie et souvent bénéficient dans le même temps d'un traitement par laser. Cependant, le taux d'efficacité à moyen terme est limité étant donné leurs caractères récidivants et diffus sur le tube digestif.



a.



c.



b.

***Photographie 1** (Dr Rivière) : Télangiectasies cutanéomuqueuses sur le visage, les joues, les lèvres, la langue (a), les conjonctives (b.) et les doigts (c.)*

Site	Fréquence	Type de lésion	Présentation	Traitement
Muqueuse nasale	> 90 %	Télangiectasies	Épistaxis débutant dans l'enfance, souvent inaugurales de la maladie	Traitement local par méchage, laser argon ou KTP ; dermatoplastie septale ; embolisation en urgence ; Supplémentation en fer.
Peau et muqueuses	50-80 %	Télangiectasies	Visage, lèvres, langue, oreilles, doigts (conséquences esthétiques)	Habituellement aucun traitement
Tractus gastro-intestinal	11-40 %	Télangiectasies, anévrismes et malformations artérioveineuses	Apparition après 30 ans ; asymptomatique ; carence martiale, parfois hémorragie aiguë	Supplémentation en fer, transfusion sanguine ; parfois laser ; des traitements hormonaux œstrogéniques ou progestatifs ont été proposés
Poumons	20-35 %	Malformations artérioveineuses pulmonaires	Asymptomatique ; dyspnée ; abcès systémiques notamment cérébraux ; accidents ischémiques cérébraux	Vaso-occlusion percutanée ; parfois exérèse chirurgicale ; antibioprophylaxie
	< 1 %	HTAP autonome HTAP par hyperdébit cardiaque	Dyspnée Dyspnée	Traitement spécifique de l'HTAP Traitement des fistules artérioveineuses hépatiques
Cerveau	5-15 %	Malformations artérioveineuses cérébrales	Asymptomatique ; céphalées, épilepsie, ischémie par vol vasculaire, hémorragie cérébrale	Surveillance, exérèse neurochirurgicale, radiothérapie stéréotaxique (< 3 cm), vaso-occlusion
Foie	8-16 %	Malformations artérioveineuses hépatiques	Asymptomatique ; hyperdébit cardiaque	Abstention thérapeutique ; embolisation ; transplantation hépatique
		Communications portosystémiques veineuses	Asymptomatique ; ascite, encéphalopathie	Abstention thérapeutique ; embolisation ; transplantation hépatique

Tableau 1 : Aspects cliniques de la MRO, la fréquence et le traitement d'après Cottin (24).

A.2.4. Syndrome de polypose gastro-intestinale juvénile et de MRO

L'observation d'un syndrome associant une polypose gastro-intestinale juvénile et une MRO a permis d'identifier un autre gène impliqué dans la maladie : SMAD4. Concernant les symptômes de la MRO, il semble que les atteintes pulmonaires et hépatiques soient plus sévères associées à une fréquence plus élevée de cancers gastro-intestinaux (13).

A.2.5. Aspects diagnostiques : les Critères de Curaçao

Le diagnostic de la MRO symptomatique est clinique, il repose sur l'association d'au moins 3 des 4 critères dits de Curaçao, décrits en 1989 (3,25) et validés lors d'une conférence de consensus à Curaçao, en 2000 (Tableau 2) (26) :

- Présence d'une hérédité familiale
- Épistaxis
- Télangiectasies,
- Manifestations viscérales.

Le diagnostic est :

- certain si au moins 3 critères coexistent,
- suspecté ou possible si 2 critères sont constatés,
- peu probable si 1 seul critère est présent.

A noter que ces critères doivent être pondérés avec l'âge.

En effet, la pénétrance de la maladie n'étant complète qu'à 50 ans, certains éléments peuvent manquer chez le sujet jeune.

A.2.6. Comorbidités des patients atteints de MRO

Augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Il s'agit d'une complication considérée rare dans la MRO (moins de 1%) mais associée à un pronostic plus défavorable chez les patients atteints.

L'HTAP peut se développer selon 2 mécanismes : l'HTAP liée à l'insuffisance cardiaque à haut débit en rapport avec une atteinte hépatique ou HTAP primitive (27). Les patients sont souvent mutés sur le gène de l'ACVRL (ALK1). Ces HTAP ne répondent généralement pas au test au monoxyde d'azote et sont d'évolution moins favorable que les formes génétiques liées à une mutation sur le gène Bone Morphogenic Protein Receptor type 2. (BMPR2 et ALK1) interviennent tous les 2 dans la voie de signalisation du Transforming Growth factor β (TGF β) (28). La transplantation hépatique améliore l'HTAP lorsqu'elle est liée aux MAV hépatiques, le shunt porto-systémique intra hépatique par voie trans-jugulaire (TIPS) n'est pas indiqué car il majore l'état d'hyperdébit (29). L'HTAP primitive est traitée comme l'HTAP idiopathique. Le Bosentan, a été utilisé avec succès dans le traitement de l'HTAP par hyperdébit (30).

Infections extra cérébrales sévères

Une association entre MRO et infections extra cérébrales sévères ont été initialement rapportées incluant septicémie, arthrites, ostéomyélite, spondylodiscite et endocardite. (31–33). Agarard et al, ont suivi 73 patients atteints de MRO et 219 contrôles. Ils ont montré plus de risque d'infections et d'évènements thrombo-emboliques dans le groupe MRO.

Il est évoqué la responsabilité des épistaxis répétées et prolongées, qui :

- Associées à une colonisation nasale à *Staphylococcus aureus* et aux traumatismes de la muqueuse liés aux méchages pourraient contribuer à l'augmentation des bactériémies à *staphylococcus aureus* (31). Par ailleurs, le déficit en fer réduit l'activité phagocytaire. Les patients âgés fragiles avec des comorbidités seraient plus enclins à ce type d'infections.
- Augmentent la production érythropoïétine et peuvent causer une élévation de la viscosité sanguine (33).

Par ailleurs, il a été montré des anomalies de la réponse immunitaire adaptative chez les patients atteints de MRO (32). Sophie Dupuis-Girod a mené une étude en 2007 chez 353 patients et montre un taux d'infections de 13.6%. Les infections extra cérébrales comptaient pour 67% de toutes les infections, souvent à *Staphylococcus aureus* (alors que l'incidence des sepsis dans la population générale était estimée à 0.24%) et les infections cérébrales à 33%, le plus souvent des abcès cérébraux, 13% (31).

Ischémie cardiaque

Enfin, les embols paradoxaux passant via les MAVP non traitées dans les artères coronaires sont tenus responsables de certains infarctus myocardiques (34,35).

A.2.7. Elements biologiques

Les anomalies principales sont :

- Anémie par carence martiale du fait d'épistaxis ou de saignements digestifs répétés,
- Anomalies immunologiques comme : une lymphopénie associée à l'augmentation significative de lymphocytes pro angiogéniques (Tang) (36) (31,37),
- Il n'y a pas d'insuffisance hépato-cellulaire ni troubles de la coagulation dans la MRO.

A.2.8. Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel concerne :

- Les troubles héréditaires de l'hémostase et notamment la maladie de Willebrand. Celle-ci peut se présenter par des épistaxis avec une transmission héréditaire sur un mode autosomique dominante. Des télangiectasies peuvent également s'observer. Un bilan d'hémostase permet facilement de corriger le diagnostic.

- La sclérodermie systémique et le CREST syndrome, qui ont en commun la présence de télangiectasies et des aspects en capillaroscopie.
- Adams-Oliver syndrome (avec télangiectasies cutanéomuqueuses également, MAVP et défaut congénitaux du cuir chevelu et des membres) (38).
- Télangiectasies héréditaires bénignes.
- Telangiectasias Erythrocytosis Monoclonal Gammopathy Perinephric-fluid collections and Intra pulmonary shunting syndrom (TEMPI syndrome) qui associe des Télangiectasies, une Polyglobulie (Erythrocytosis) avec augmentation de l'Erythropoïétine, une gammapathie Monoclonale de signification indéterminée, un épanchement Périrénal et des shunts Intrapulmonaires.

A.3. Aspects génétiques

La maladie de Rendu-Osler est caractérisée par :

- une transmission autosomique dominante,
- l'implication de plusieurs gènes,
- une pénétrance complète bien que tardive,
- une expressivité variable,
- une corrélation génotype-phénotype.

A.3.1. Description des gènes impliqués dans la MRO

Il existe actuellement plusieurs gènes responsables de la maladie, portés sur des chromosomes « autosomes », la maladie touche ainsi indifféremment les filles et les garçons. Les 3 principaux gènes dans la MRO sont des gènes codant :

ENG (endogline) (MIM*131195)

Le gène codant pour l'endogline a été le premier gène identifié en 1994. Il est porté par le chromosome 9 (en 9q34.11). L'endogline est un corécepteur spécifiquement exprimé à la surface des cellules endothéliales. C'est un homodimère de 633 acides aminés (aa) dont la plus grande partie est extracellulaire (561 aa). Le domaine cytoplasmique est composé de 47 aa et peut être phosphorylé par le récepteur de type 2 du TGFβ et par ALK1.

Il existe également une forme minoritaire tronquée due à un épissage alternatif (le domaine cytoplasmique est composé de 14 aa). Les mutations de l'*ENG* sont pour la plupart des mutations non-sens qui entraînent l'absence d'expression de la protéine à la surface cellulaire et donc une haplo-insuffisance (39).

ACVRL1 (ALK1) (MIM*601284)

Le deuxième gène identifié en 1996 est *ACVRL1* (*protein activin receptor-like kinase 1*) qui code pour le récepteur de type 1, ALK1 (40). Il est porté par le chromosome 12 (en 12q13.13). Ce récepteur, comme l'endogline, est principalement exprimé à la surface des cellules endothéliales. La plupart des mutations d'*ACVRL1* sont des mutations faux-sens. La protéine ALK1 mutée dans la plupart des cas semble exprimée à la surface des cellules, mais serait non fonctionnelle. Il s'agirait donc dans ce cas d'une haplo-insuffisance fonctionnelle.

Mother Against decapentaplegic homolog 4 (MADH4) (MIM*600993)

Le troisième gène plus récemment identifié (2004) (41) dans une forme de MRO syndromique est *MADH4* qui code pour le facteur de transcription Smad4 commun aux deux voies de signalisation de la famille du TGFβ. Il est porté par le chromosome 18 (en 18q21.2). Ce gène est responsable d'un phénotype particulier combinant un syndrome de polypose juvénile et MRO (42).

Une mutation sur *ENG* et *ACVRL1* est retrouvée chez plus de 90 % des malades, tandis qu'une mutation du gène ***MADH4*** n'est identifiée que chez environ 2 % des malades. Il existe également des cas de SMAD4 de novo (8,43,44).

Le dysfonctionnement de ces gènes altère la régulation de l'angiogenèse.

D'autres gènes sont actuellement suspectés pour certains cas de MRO :

Growth Differentiation factor2 (GDF2) : ce gène code pour la protéine BMP9 (Bone morphogenetic protein 9), protéine de 429 acides aminés, qui va se fixer sur des récepteurs de type Endogline et ALK-1. Elle agit comme un signal et intervient entre autres dans la régulation du fer dans l'organisme. Gène découvert en 2013 (43).

RAS p21 protein activator 1 (RASA1) : la mutation de ce gène entraîne des malformations au niveau des capillaires (44).

A.3.2. Les types de MRO

A partir du génotype, il a été décrit 6 types de MRO/HHT (45) :

- Type 1 : HHT 1 mutation sur l'Endogline et associée au phénotype plutôt atteinte pulmonaire et cérébrale.
- Type 2 : HHT2 : mutation dans le gène *ACVRL1*, codant ALK1 associé au phénotype avec plutôt des atteintes hépatiques.
- Type 3 et 4 : mutations chromosomiques suspectées sur des gènes non identifiés, phénotype MRO.
- Type 5 : mutation dans le gène *GDF2*, phénotype MRO
- Type 6 : mutation dans le gène *MADH4*, codant le groupe de protéine SMAD4. Il est associé à un phénotype plus rare, associant MRO et Polypose juvénile chronique (JP-HHT).

A.3.3. Mécanisme de l'haplo-insuffisance

Il est actuellement fortement supposé que le mécanisme qui sous-tend la MRO est celui de l'haplo-insuffisance. Cela signifie que l'activité du seul gène sain est insuffisante pour remplir la fonction fournie par la paire de gènes du sujet sain.

Dans la MRO, la plupart des variants pathogènes sont des allèles nuls sur le plan fonctionnel, ce qui entraîne une perte d'expression de la protéine.

Il existe des données *in vivo* indiquant qu'une perte de fonction de l'un de ces trois gènes est à l'origine d'une malformation vasculaire, car les allèles knock-out du gène de l'Endogline (*ENG*), *ACVRL1* et *SMAD4* entraînent tous des phénotypes MRO chez la souris (46).

A.3.4. Pénétrance

La pénétrance tardive peut constituer une difficulté diagnostique. Il est généralement admis que la pénétrance de la maladie est complète après 50 ans. Cela signifie que les sujets asymptomatiques après cet âge peuvent se considérer comme non porteur de la mutation. Chez les sujets plus jeunes, la présence d'un apparenté atteint peut faire suspecter la maladie pendant longtemps, surtout si la mutation familiale n'a pas été identifiée rendant le diagnostic génétique impossible.

A.3.5. Expression phénotypique

Alors que la pénétrance de la maladie est forte, il existe, comme nous l'avons vu, une grande variabilité dans l'expression clinique et la sévérité de la maladie (5). En outre, au sein d'une même famille, donc des apparentés ayant la même mutation, l'expression phénotypique peut être différente ainsi que l'âge d'apparition des symptômes. L'implication de gènes modificateurs est probable pour expliquer l'hétérogénéité de la maladie (46).

A.3.6. Corrélations génotype-phénotype

En fonction du génotype, les phénotypes peuvent varier (47–49). Toutefois, les corrélations génotype/phénotype ne portent que sur le pourcentage respectif des diverses complications. Par exemple les MAVP sont présentes chez 50 % des patients de type HHT1 mais 18 % des HHT2. La majorité des atteintes hépatiques se voit plutôt chez les patients de type HHT2 (28). Les mutations du gène MADH4, en plus des signes de MRO, entraînent des complications digestives. Le tableau 2 reprend les différentes séries publiées.

Type of AVM (%)	Present study	Berg et al. (8)	Kjeldsen et al. (9)	Bayrak-Toydemir et al. (10)	Letteboer et al. (11)	Lesca et al. (12)
A: HHT1						
Pulmonary	60	35	46	59	49	59
Hepatic	0	5	NR	2	8	2
Cerebral	0	8	2	16	NR	16
B: HHT2						
Pulmonary	8	0	13	39	5	29
Hepatic	38	6	NR	28	41	28
Cerebral	0	3	4	2	NR	2

Tableau 2 : corrélation génotype/phénotype, d'après Torbjorn Karlsson (47).

A.3.7. Le dépistage génétique

Chez environ 90% des patients avec un phénotype de MRO, la mutation causale est identifiée. Il existe cependant des cas où la mutation n'est pas retrouvée malgré des techniques de screening étendu. Les mutations de novo sont possibles ainsi que des mutations ENG et ALK1 en mosaïque, comme l'a rapporté Best en 2011 (50).

Indication du dépistage

Les consensus internationaux recommandent de dépister tous les apparentés au 1^{er} degré qui ont un proband avec critères de MRO possible ou certaine comme suit :

- Lorsque la MRO est considérée comme certaine (présence de 3 des 4 critères précédemment décrits). Pour le proband, le test génétique n'est pas nécessaire mais il le devient pour dépister les apparentés asymptomatiques.
- En présence de 2 critères, la maladie est considérée comme possible, surtout en cas de présence du critère "hérédité". La recherche de malformations artério-veineuses asymptomatiques ainsi que l'étude génétique sont pertinentes dans ce contexte pour établir une certitude diagnostique.
- En présence d'un seul critère, le diagnostic est considéré comme peu probable. Cependant si ce critère est le critère "hérédité" et que le patient à moins de 50 ans, la recherche mutationnelle doit être faite chez la personne diagnostiquée MRO dans la famille afin de proposer le dépistage chez l'apparenté asymptomatique (6).

Interprétation des résultats génétiques

Il existe 2 cas de figures :

- Soit la mutation familiale est connue. Cela permet de dépister les personnes atteintes dans la famille, en particulier chez les patients asymptomatiques. Ainsi l'absence de la mutation familiale chez un apparenté exclut la maladie chez ce dernier et pour sa descendance.
- Soit la mutation familiale n'a pas pu être identifiée. Aucune utilisation de la génétique n'est possible pour dépister les asymptomatiques de la famille. Le diagnostic restera clinique sur les critères de Curaçao.

A.4. Physiopathologie

La MRO entraîne une dérégulation de l'angiogenèse. Elle est due à un trouble de la fabrication des vaisseaux (vasculogenèse), à une perturbation de l'entretien (angiogenèse) et de la régulation des vaisseaux (homéostasie).

La lésion de base est une dilatation des vaisseaux distaux (télé-angio-ectasie). Cette lésion se manifeste par une tendance hémorragique lorsqu'elle est cutanée ou muqueuse. Ce même type de lésion, lorsqu'elle est située dans un organe, se traduit par l'installation d'un shunt artério-veineux entre les artérioles et les veinules qui s'exprime de façon dépendante du viscère où il s'installe. La physiopathologie exacte reste incertaine. Nous exposons les mécanismes actuellement proposés.

A.4.1. La superfamille du TGF β

La superfamille du TGF β est impliquée dans de nombreuses pathologies humaines (figure 1) de par son implication dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, et l'homéostasie cellulaire (51).

Cette superfamille du TGF- β comporte une trentaine de facteurs de signalisation peptidiques sécrétés sous forme d'homodimères, répartis en 3 sous familles :

- les TGF- β à proprement parler, dont le chef de file est le TGF- β 1, qui est sécrété sous forme inactive et requiert un clivage enzymatique pour devenir fonctionnel
- les BMP (pour "Bone Morphogenic Proteins"), qui circulent d'emblée sous forme active
- les GDF (pour "Growth and Differentiation Factors").

Parfois, une BMP et un GDF correspondent à la même protéine, comme BMP9 appelée aussi GDF2. Ces facteurs agissent via des récepteurs membranaires à activité sérine-thréonine kinase.

Les récepteurs membranaires de la superfamille du TGF- β sont de 3 types :

- les récepteurs de type 1 aussi nommés ALK : il en existe 7.
- les récepteurs de type 2 : il en existe 5 parmi lesquels on trouve : BMPRII, T β R2, ActRII/IIIB.
- les corécepteurs : ce sont des récepteurs qui seuls ne sont pas capables de transduire le signal mais peuvent augmenter l'affinité du ligand pour son récepteur. C'est le cas de l'endogline.

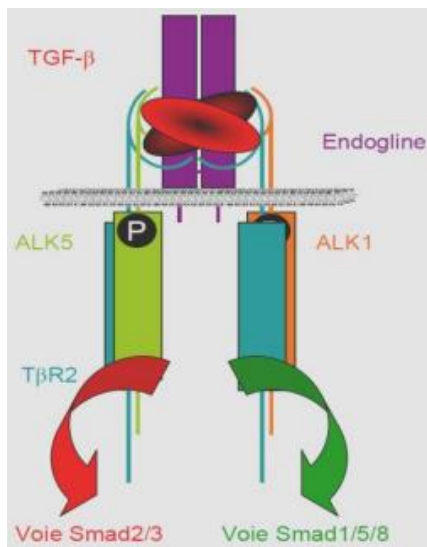


Figure 1 : Modèle de signalisation d'ALK1 avec TGF- β comme ligand d'après Lebrin (52).

A.4.2. Les voies de signalisations impliquées

Les 3 gènes identifiés participent tous à la voie de signalisation de la super famille du TGF- β (54) (53) (figure 2).

On distingue globalement deux grandes voies de signalisation classiques (dites canoniques) :

- la voie principale est celle de la voie des BMP qui s'associent préférentiellement à ALK1, particulièrement la voie BMP9- ALK1- Smad 1.5.9. **C'est la voie impliquée dans la MRO** (figure 3).
- la voie dite du TGF- β (ligand de forte affinité pour ALK5) : il forme également des complexes avec les récepteurs ALK4, 7 puis phosphoryle les Smad 2 et 3. Cette voie a un rôle plutôt inhibiteur sur l'angiogénèse. Le TGF- β peut par ailleurs se lier à ALK1 (mais avec une très faible affinité) et activer les Smad 1, 5 ,8 pour favoriser plutôt la prolifération vasculaire.

Il y aurait donc un équilibre permanent entre l'activation d'ALK5 et d'ALK1 pour réguler l'angiogénèse. Il existe également des voies de signalisation indépendantes des Smad.

A.4.3. Mécanismes de transcription cytoplasmiques

L'activité sérine-thréonine kinase des 3 récepteurs des protéines de la superfamille du TGF- β permet de phosphoryler des facteurs de transcription cytoplasmiques spécifiques appelés Smad, ainsi que d'autres voies de signalisation intra-cellulaire.

L'arrivée à la surface membranaire d'un ligand de la superfamille du TGF- β (TGF β , BMP..) entraîne la formation d'un hétérocomplexe protéique constitué de 2 récepteurs de type 1 et de 2 récepteurs de type 2. Une fois le complexe formé, les récepteurs de type 2 phosphorylent les récepteurs de type 1 qui à leur tour phosphorylent des Smad spécifiques. Ces Smad sont appelées (récepteur-dépendant) car elles doivent être phosphorylées par les récepteur ALK pour être activées.

Ces protéines Smad s'associent ensuite à une Smad commune, Smad4 (qui est non récepteur dépendante) et migrent dans le noyau. Elles se fixent aux régions promotrices des gènes cibles en association avec d'autres facteurs ou cofacteurs de transcription et induisent ou répriment un grand nombre de gènes.

Chaque ligand de la superfamille du TGF- β se fixe préférentiellement sur certains récepteurs de type 1 ou 2. De même, chaque récepteur de type 1 phosphoryle préférentiellement des protéines Smad spécifiques qui activent ou inhibent des gènes spécifiques (53).

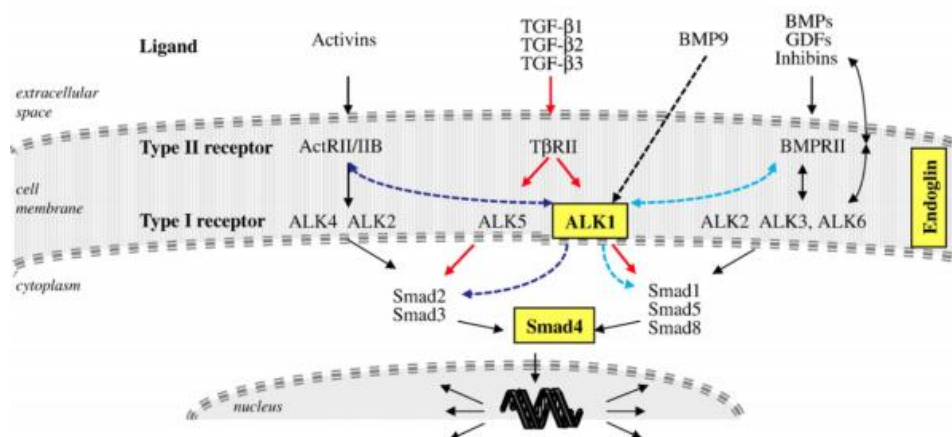


Figure 2. Voies de signalisation de la superfamille des TGF- β impliquées dans la physiopathologie de la MRO, d'après Schovlin (54). Les rectangles jaunes correspondent aux protéines codées par les gènes impliqués dans la MRO. Deux voies de signalisation sont représentées : la voie TGF- β (en rouge) et la voie BMP9/ALK1 (en pointillés bleus colorés).

A.4.4. Perturbation de l'angiogenèse

Angiogenèse physiologique

Le processus de formation des vaisseaux est complexe et met en œuvre plusieurs protéines.

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant. L'angiogenèse est normalement quiescente chez l'adulte (55).

L'angiogénèse est physiologiquement activée lors d'un stimulus (après une blessure pour cicatrisation, lors des cycles menstruels chez la femme...)

On distingue deux phases au cours de l'angiogenèse : tout d'abord une phase d'activation où la matrice extracellulaire est dégradée et les cellules endothéliales migrent et prolifèrent. Le *Vascular Endothelial Growth factor* (VEGF) est un des facteurs-clés de cette phase d'activation (figure 4). Cette phase est suivie par une phase de maturation où les cellules endothéliales arrêtent de migrer et de proliférer. La matrice cellulaire est reconstituée, il existe un recrutement de cellules mésenchymateuses qui se différencient en péricytes ou en cellules musculaires lisses suivant le type de vaisseaux. Les protéines BMP agissent comme des signaux de communication entre les cellules. Elles transmettent l'ordre soit de mise au repos, soit de fabrication ou de réparation des vaisseaux sanguins (figure 5a).

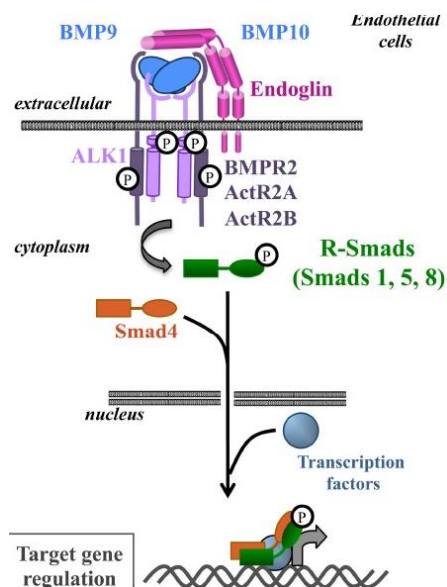


Figure 3. Implications de la voie BMP9 dans la MRO, d'après David et Bailly (28).

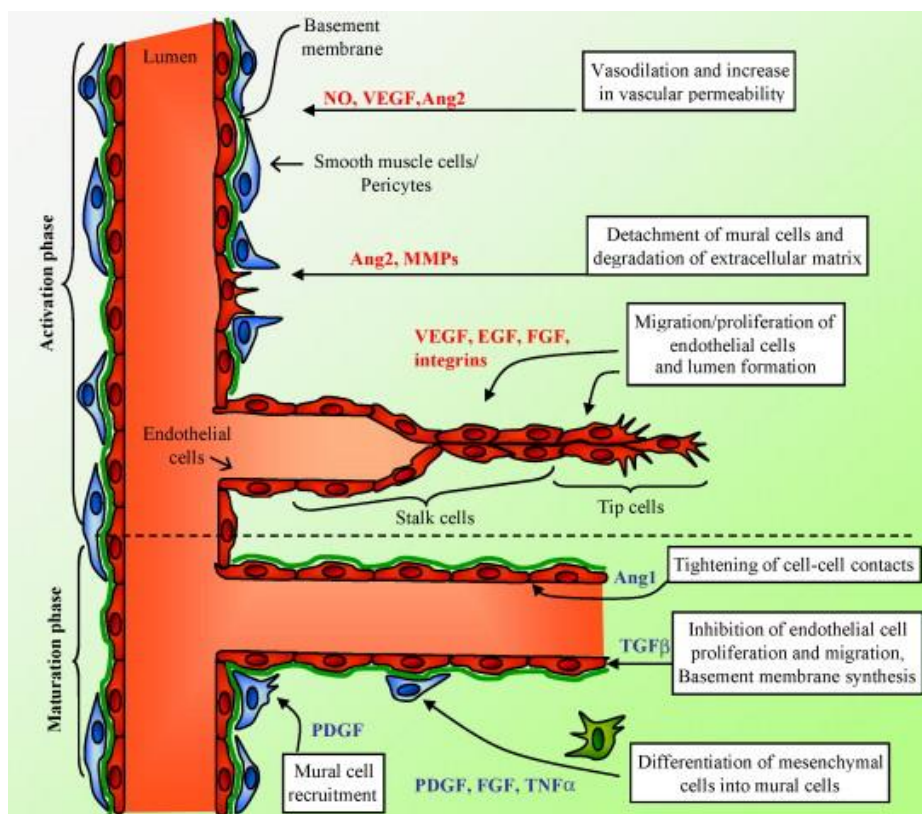


Figure 4. Les deux phases de l'angiogenèse avec les facteurs impliqués d'après David (28).

Anomalies vasculaires au cours de la MRO

Chez les patients atteints de MRO, les facteurs anti-angiogéniques ne sont pas fabriqués en quantité suffisante ou ne sont pas fonctionnels pour activer le « frein » de manière efficace qui permet la phase de maturation. Il en résulte une prolifération des cellules endothéliales ainsi qu'une mauvaise finition des vaisseaux sanguins (vaisseaux fragiles). Cette prolifération conduit aux éléments cliniques précédemment décrits : télangiectasies et des MAV(56) (Figure 5b).

A.4.5. Modèle physiopathologique actuel

Implication d'ALK1 et de l'endogline dans la phase de maturation de l'angiogenèse

La balance angiogénique résulte d'une homéostasie entre les facteurs impliqués dans la phase d'activation et ceux de la phase de maturation.

Le rôle du récepteur ALK1, avec l'identification de son ligand BMP9 a permis de confirmer clairement son rôle dans l'inhibition de la prolifération, de la migration et du bourgeonnement des cellules endothéliales *in vitro* ainsi que de la néo-angiogenèse *in vivo*. BMP9 serait un facteur-clé de la phase de maturation de l'angiogenèse. La voie BMP9/ALK1/ENG serait un frein à la formation de néo-vaisseaux.

Ainsi, lorsque la voie BMP9/ALK1/endogline est perturbée, la levée de ce frein suffit à diminuer la quiescence des vaisseaux, ce qui entraîne un dérèglement de la balance angiogénique et donc une néoactivation de l'angiogenèse.

Les patients mutés ont ainsi des vaisseaux fragiles et des néo-vaisseaux.

Dans la MRO, les protéines BMP9 et BMP10 sont fonctionnelles mais les mutations de leurs récepteurs (ALK-1 ou endogline), ne permettent pas la transmission du signal.

Implication de SMAD4

Comme nous l'avons vu, Smad 4 est une protéine essentielle pour la transduction du signal. Elle est non seulement commune aux deux voies principales d'activations (liée au TGFβ et BMP9) mais elle n'a pas besoin d'être phosphorylée par un récepteur pour être activée. Ainsi les mutations du gène MADH4 dérègle l'angiogenèse.

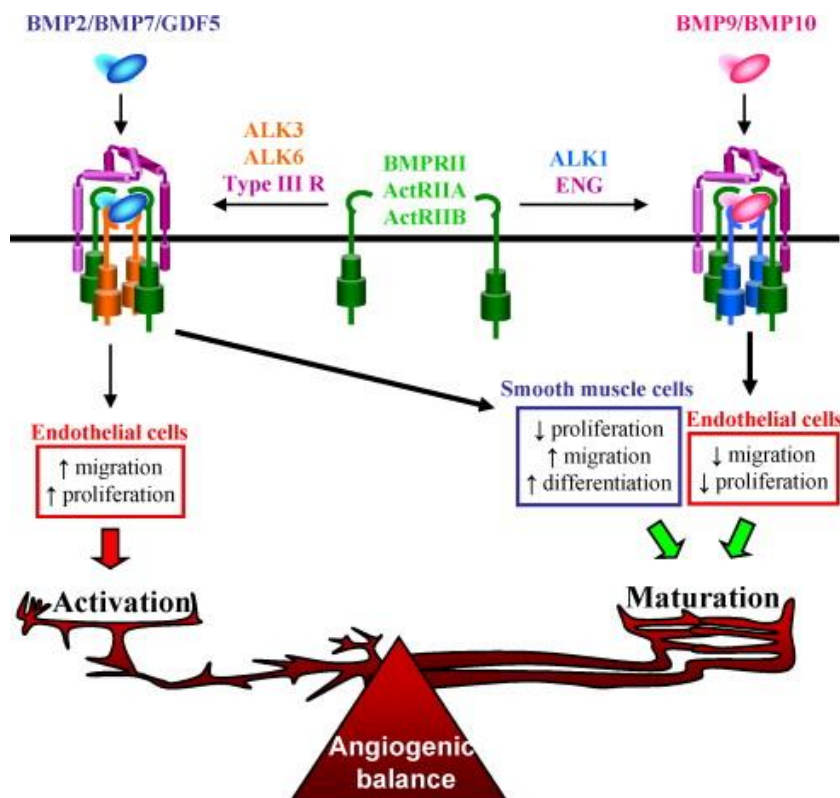


Figure 5a. Schéma de la physiologie de l'angiogénèse d'après David (28).

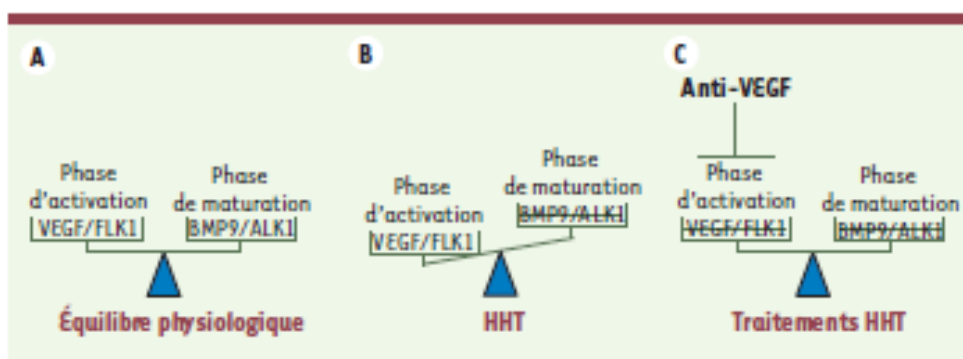


Figure 5b. Balance angiogénique dans la MRO d'après Bailly (57).

La physiopathologie de la MRO n'est toutefois pas encore totalement comprise et il persiste des interrogations.

La première concerne la constatation des variations considérables de l'expression clinique de la maladie. Une explication serait l'implication de l'environnement avec des facteurs non génétiques. Toutefois cette variabilité existe au sein d'une même fratrie exposée à un environnement peu différent. Une autre interprétation serait le rôle de gènes modificateurs, tel que PTPN14 récemment identifié (58).

Ce dernier point suggère la possibilité d'un *second hit* génétique ou environnemental qui serait indispensable au déclenchement de la maladie (56). En effet, des souris KO pour *ACVRL1*, produisent des vaisseaux mal formés après une blessure (la cicatrisation se fait, mais les vaisseaux autour sont malformés). Il existe également chez certains patients des malformations microvasculaires autour des cicatrices de piercing (Dr Girod, observation non publiée).

La deuxième question est le développement inégal des néo vaisseaux selon les organes.

En effet, toutes les cellules endothéliales sont touchées par la mutation, puisqu'il s'agit d'une mutation somatique. Or les patients développent des télangiectasies à des endroits particuliers et les malformations vasculaires sur principalement certains organes. Une hypothèse serait qu'il existe des lits vasculaires différents selon les organes : l'implication d'ALK1 dans les cellules endothéliales ne serait pas la même dans toutes les cellules, certains vaisseaux seraient plus sensibles à la formation de néo-vaisseaux. Il en est de même pour les malformations de type différent au sein même d'un même organe.

Au niveau pulmonaire, certains auteurs pensent que les MAVP peuvent apparaître de novo, d'autres postulent qu'elles existeraient en fait dès la naissance et se développeraient au cours du temps lors des stimuli environnementaux, en particulier lorsque l'angiogenèse est très active (période de croissance, puberté, grossesse...).

A.4.6. Principes généraux de la prise en charge

Il est recommandé que les patients soient pris en charge dans un centre de compétence de la MRO. L'objectif de la prise en charge est d'une part de traiter les conséquences des pertes sanguines, de limiter les épistaxis, de dépister les MAV viscérales et les traiter si possible afin d'éviter leurs complications.

Les traitements systémiques actuellement développés sont logiquement des traitements anti angiogéniques. La thalidomide a été l'un des premiers (59,60). Son utilisation au long cours est limitée par la neuropathie iatrogène. La découverte fortuite de l'action d'un anticorps monoclonal anti-VEGF (Bévacizumab) sur les épistaxis d'un patient atteint de la MRO a permis d'envisager son utilisation dans les formes graves de MRO (17). Récemment les inhibiteurs des tyrosine kinase du fait de leur action anti-VEGF sont en cours d'évaluation. Le tacrolimus et le sirolimus sont également envisagés.

B. Les malformations artério-veineuses pulmonaires

B.1. Epidémiologie des MAVP

Le premier diagnostic clinique de PAVM a été décrit en 1939. En 1953 Johns Hopkins décrit 3 cas de MAVP parmi une série de 15 000 autopsies, pour une incidence estimée à 1 pour 5000.

Dans la population générale, elles sont présentes chez 38 personnes pour 100 000 habitants (61,62). L'incidence des MAVP est de l'ordre de 3.2 à 4.5 cas/an (63), avec un ratio homme/femme qui varie de 1 :1.5 à 1 :1.8 dans la littérature) (65). L'âge moyen d'apparition est de 36 ans (64).

Bien qu'il existe des MAVP acquises associées à des situations pathologiques (notamment cirrhose hépatique, infections, traumatismes, rétrécissement mitral, syndrome de Fanconi ou cancers métastatiques), la plupart des MAVP sont congénitales (80%) et plus précisément des MAVP associées à la MRO (47 à 90% dans la littérature) (63). La prévalence des MAVP en dehors de la MRO est de 28/100000 (61).

Elles sont particulièrement présentes chez les patients mutés sur l'Endogline ou SMAD4. Inversement, 15 à 50% des patients atteints de la MRO développeront des MAVP.

La prévalence des MAVP est corrélée à la fréquence du phénotype HHT1, plus fréquent aux Pays-Bas ou dans Antilles néerlandaises (45).

Certaines périodes de la vie favorisent les MAVP, notamment les stimuli hormonaux. Ainsi, la grossesse est associée à une augmentation des MAVP préexistantes (65) (66,67).

Latino et al ont montré une prévalence identique chez les enfants et les adultes (68) Hosman, en 2017 a constaté sur un suivi prospectif de 175 enfants pendant 18 ans, une prévalence des MAVP de 39/175 (2%) nécessitant un traitement par embolisation (69).

B.2. Physiopathologie

Elles ont été décrites pour la première fois par Churton et al en 1897 (70).

Il s'agit d'une communication anormale directe entre une artère et une veine pulmonaire (appelé nidus) sans l'intermédiaire des capillaires et réalisant un shunt droite gauche dans la circulation sanguine.

Elle est constituée de plusieurs éléments.

Le premier élément est constitué des canaux vasculaires, à paroi mince et recouverts d'une couche d'endothélium. Le second élément est le stroma du tissu conjonctif, généralement peu dense et ne communiquant pas avec le tissu pulmonaire environnant. Parfois, la paroi est épaissie par du tissu fibreux et des fibres élastiques. Les malformations peuvent avoir l'une des trois apparences typiques suivantes : un grand sac unique, une masse plexiforme de canaux vasculaires dilatés, ou une communication directe dilatée et souvent tortueuse entre artère et veine. Rarement, il peut y avoir des thrombi muraux ou des calcifications murales (64).

Cette altération ne forme in fine qu'une communication artério-veineuse avec une artère afférente et une grosse veine de drainage (45) (figure 6).

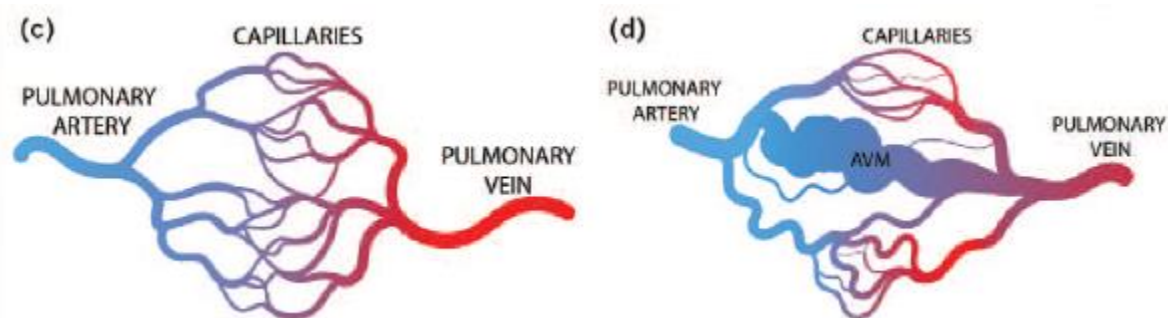


Figure 6. Schéma montrant l'altération progressive de (c) à (d) du lit capillaire.

Ce shunt droit-gauche peut entraîner une diminution de la saturation en oxygène et également augmenter le risque d'embolies paradoxales en contournant la capacité de filtration du poumon. Dans la grande majorité des cas, l'artère afférente est alimentée par une branche des artères segmentaires provenant de l'artère pulmonaire mais peut également être alimentée (plus rarement) par des artères systémiques telles que les artères intercostales, phréniques, bronchiques, artère mammaire interne (71)...

La veine de drainage de la MAVP est typiquement une veine de drainage de la veine pulmonaire, rarement veine cave inférieure ou oreillette droite.

En imagerie, la première étape serait un nodule avec atténuation mal définie du verre dépoli. Il correspond au stade télangiectasique veineux initial qui est suivi par l'élargissement veineux pulmonaire qui correspond à des connexions artérioveineuses microscopiques.

Dans les étapes suivantes, la ramification vasculaire est représentée sur le scanner : l'artère afférente (vaisseau de couleur bleue) est située dans le nodule en verre dépoli, tandis que les veines de drainage (vaisseau de couleur rouge) sont visibles à la périphérie du nodule. L'image finale montre le développement d'une véritable MAVP (figure 7).

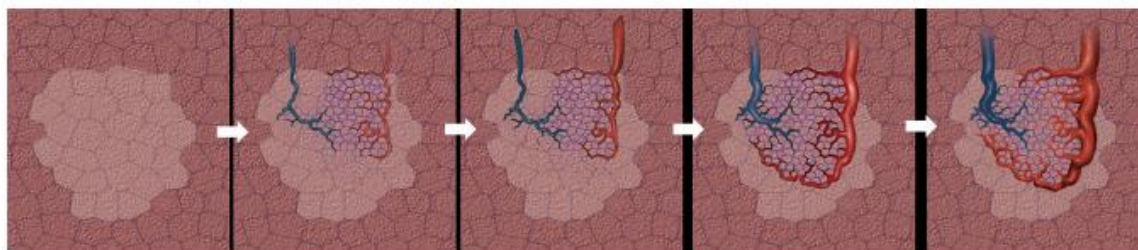


Figure 7. Schématisation de l'hypothèse de l'évolution des MAVP, d'après White (71).

B.3. Description, classifications

La classification des MAVP la plus couramment utilisée est celle proposée par White qui classe les MAVP selon 2 grands types : simples et complexes en se basant sur leur architecture (71).

Les 2 types se différencient avec le nombre d'artères segmentaires afférentes : une artère segmentaire pour la MAVP simple et deux artères segmentaires ou plus pour la MAVP complexe. Les fréquences sont de l'ordre de 80% pour les MAVP simples et 20% complexes d'après Rauh et al (62). Il existe aussi des MAVP dites complexes segmentaires et complexes pluri-segmentaires (2 et plus artères afférentes mais issues d'un même seul artériel pour les unes et de plusieurs segments pour les autres). Le nombre d'artères sous segmentaire ou de veines de drainage n'est pas pertinent pour la classification. On distingue également parmi les MAVP complexes, les MAVP dites diffuses et les télangiectasiques (70). Il n'existe pas vraiment de définitions consensuelles pour les MAVP diffuses (72). Elles sont caractérisées par le fait qu'elles envahissent une large partie du parenchyme pulmonaire, par un enchevêtrement de vaisseaux malformés envahissant chaque artère segmentaire ou sous segmentaire d'au moins un lobe, parfois même le poumon tout entier. Elles sont plus extensives que les MAVP multiples. Certains auteurs les définissent également par leur responsabilité à être hypoxémiantes. La mesure de la saturation en oxygène chez ces patients est basse et il existe une désaturation à l'effort. Les MAVP télangiectasiques n'envahissent qu'un lobe pulmonaire et leurs réseaux vasculaires sont habituellement microscopiques, au-delà du pouvoir de la résolution spatiale du scanner.

Les MAVP sont également classées selon la taille de l'artère afférente : si celle-ci a un diamètre mesurant 3 mm, elle est dite macroscopique. S'il est < à 3 mm, la MAVP est qualifiée de microscopique (figure 8).

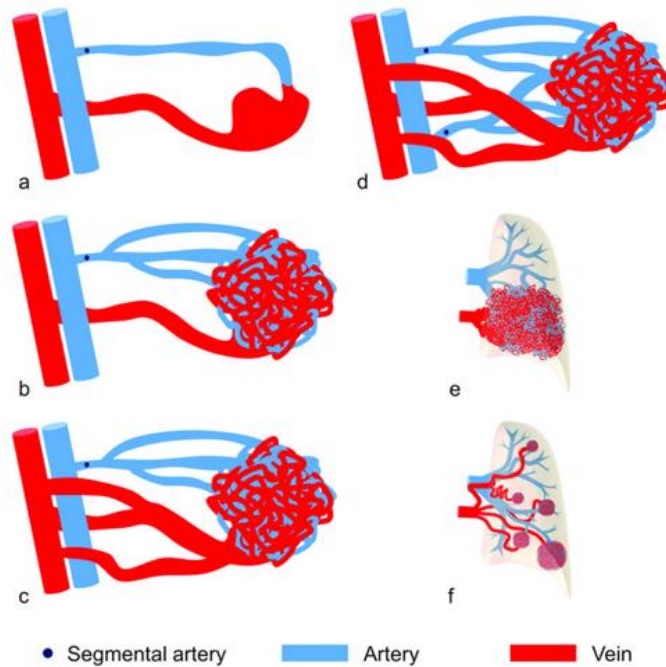
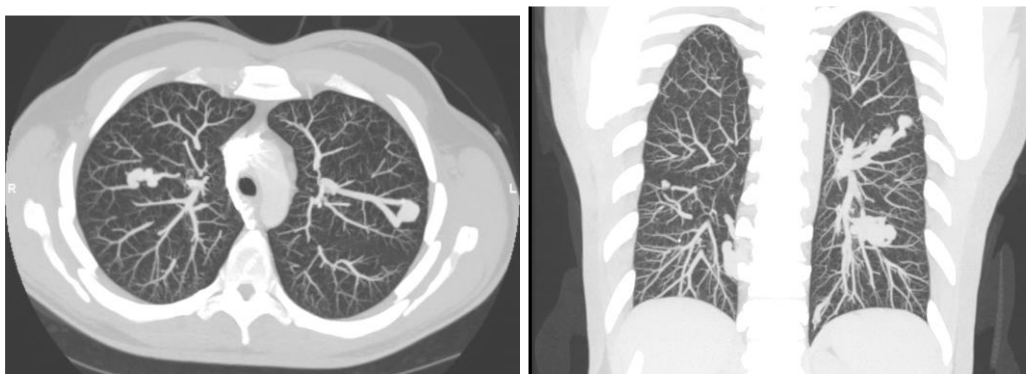


Figure 8. Classification schématique des MAVP selon le nombre d'artères afférentes d'après Contegiacomo (63). MAVP simple avec malformation anévrysmale (a) ou multiples artères sous segmentaires se drainant en une seule veine (b) ou se drainant des plusieurs veines (c). Les MAVP complexes avec 2 ou plusieurs artères segmentaires (d) MAVP diffuses (e) MAVP télangiectasiques (f) (63).



Images 2. Images de scanners en coupe coronales et axiales montrant une MAVP simple à gauche et une complexe à droite.

Les MAVP dans la MRO sont classiquement multiples (35-65% des cas) bilatérales et localisées aux lobes inférieurs (60-95%) (24,73,74).

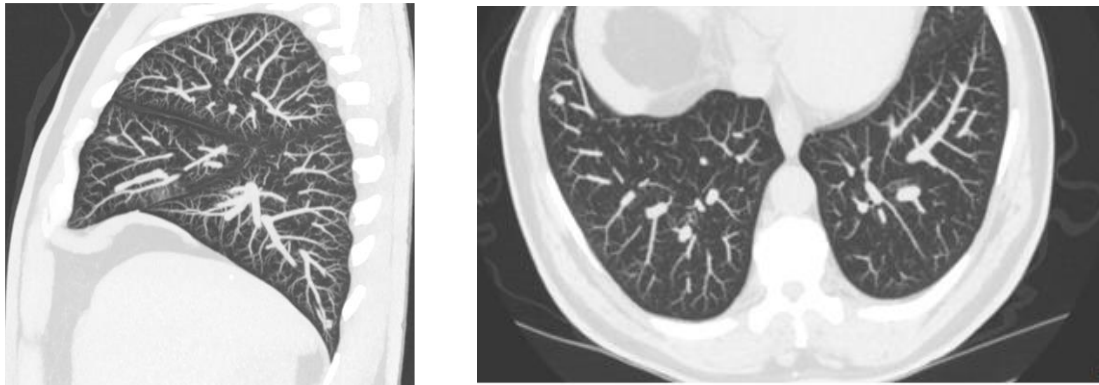


Image 3. Images de scanner en coupe sagittale (à gauche) et axiale (à droite) montrant des MAVP multiples.

B.4. Diagnostics différentiels des MAVP

Les diagnostics différentiels des MAVP de cause vasculaire sont (63,70,75) :

- Les anévrismes vrais (syphilis, connectivite, idiopathique...)
- Les faux-anévrismes (tuberculose, sepsis...)
- Les varices (congénitale, maladie de la valve mitrale, sarcoïdose...)

Les causes extravasculaires peuvent être les tumeurs par exemple.

B.5. Présentations cliniques

La présentation clinique des MAVP est extrêmement hétérogène.

B.5.1. Symptomatologie

Les symptômes peuvent être par ordre de fréquence (62) :

- Aucun (25-58%) : la plupart du temps, les MAVP sont totalement asymptomatiques, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique.
- L'hypoxémie : les patients avec une hypoxie significative (saturation < 85%) poursuivent en général une activité physique à bon niveau.

- La dyspnée (27-71%) : lorsque les MAVP sont multiples ou volumineuses, le shunt droit-gauche peut également entraîner une cyanose (9-73%), un hippocratisme digital (6-68%) ou une polyglobulie secondaire.
- L'hémoptysie : elle est possible en cas de MAV volumineuses mais est rare depuis le dépistage systématique (2.4-20%). Elle peut être fatale. Elle est souvent en relation avec une vascularisation par les artères bronchiques.
- Des risques de rupture de la portion anévrysmale de la MAVP dans la cavité pleurale, hémothorax ont également été rapportés en particulier durant la grossesse (67).
- Douleurs pleurales (1.9-17%).

B.5.2. Complications secondaires

Neurologiques

L'absence de filtre capillaire pulmonaire peut entraîner des embolies paradoxales systémiques (aérique, cruorique ou infectieuse) responsables d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire constitué (environ 10 à 19%) ou d'abcès cérébral (5 à 19%). Les patients ont également plus de migraines (74). Le premier cas rapporté d'association entre un abcès cérébral causé par une malformation pulmonaire fut par Reading en 1932. Puis en 1953, Stern, rapportait 2 cas d'abcès cérébral dû à une malformation pulmonaire, sans qu'il y est une infection pulmonaire ou thoracique (76) ainsi que Byrne 2008 (77). Il est depuis communément admis que les abcès cérébraux peuvent compliquer les MAVP. Les antécédents d'AVC concernent jusqu'à 50% des patients avant le diagnostic de la MAVP.

Dyspnée positionnelle

Platypnée et orthopnée sont typiquement observées selon la localisation des MAVP ; conséquence de la redistribution du flux circulatoire.

Cependant, il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas d'impact sur les volumes ou débits pulmonaires quel que soit le nombre de MAVP, sa ou ses localisations, la taille de l'artère afférente ou le caractère uni ou bilatérale. Seule la différence alvéolo-artérielle en O₂ peut être majorée (78).

Aggravation des MAVP préexistantes pendant par la grossesse

Elle est probablement causée par l'augmentation du débit cardiaque et des pressions artérielles associée aux changements vasculaires dus à la progestérone.

Les conséquences sont un risque plus élevé d'évènements associées aux MAVP (hémoptysies, hémothorax ou complications neurologiques) (65).

B.6. Dépistage, gestion et suivi des MAVP dans la MRO

Il existe des recommandations internationales concernant le dépistage, le suivi et le traitement des MAVP depuis 2011 (79). Elles sont rappelées dans le tableau 6.

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est un référentiel de bonne pratique. Il est élaboré par le centre de référence et de compétence de la MRO.

B.6.1. Dépistage

Tous les patients avec une MRO possible ou confirmée doivent être dépistés pour la présence ou non de MAVP.

La radiographie pulmonaire ne fait actuellement plus partie des recommandations, elle est encore utilisée pour le dépistage des MAVP chez les enfants symptomatiques avant l'échographie cardiaque de contraste. Dix à 40% des patients symptomatiques sur leur MAVP présentent des radiographies normales (62).

Le test de dépistage de choix est l'échographie de contraste (ou test aux bulles).

« L'échographie de contraste est l'examen de référence »

Il s'agit d'injecter 10 ml de solution saline par voie veineuse périphérique et d'observer son arrivée dans les cavités cardiaques à l'aide d'une échographie transthoracique. Le test est considéré comme positif évoquant la présence d'une MAVP si l'injection de bulles apparaît dans le ventricule gauche après trois à huit cycles. Si les bulles sont visibles après un ou deux cycles, cela signe plutôt un shunt intracardiaque comme un foramen ovale perméable ou interauriculaire.

Le contraste est classée en 4 grades (80) :

Grade 0 : pas de bulle,

Grade 1 : remplissage occasionnel avec < 20 bulles,

Grade 2 : remplissage modéré,

Grade 3 : opacification complète (81).

Ces dernières années l'échographie a montré sa pertinence avec une amélioration de sa spécificité et surtout de sa sensibilité allant selon les études entre 95 et 100% avec excellente valeur prédictive positive (82) (80) (83). Cottin avait obtenu une sensibilité, spécificité, VPN et VPP de 100% avec la combinaison échographie de contraste et radiographie pulmonaire (29,84). Aucune MAVP embolisable n'a été manquée avec l'échographie (85). Elle a l'intérêt d'être non irradiante (notamment pour les jeunes patients) et non invasive. Il s'agit d'un examen simple, disponible, peu coûteux, avec peu de faux-négatifs. Pour l'âge pédiatrique, l'échographie doit être réalisée par un échographiste compétent en cardio-pédiatrie, si l'enfant est coopérant, à partir de l'âge de 5 ans.

Certains craignent le risque d'embols gazeux au niveau cérébral expliquant des migraines, des paresthésies post procédure, mais ces symptômes disparaissent généralement rapidement sans séquelles. Pour pallier à ce risque, certains auteurs proposent une radiographie première afin d'éliminer une éventuelle MAV visible (84).

De plus, l'étude de l'American society of echocardiography, en évaluant la sécurité de 27 000 échographies de contraste sur 16 ans, a montré que la prévalence d'accidents (AIT, scotome, étourdissements, myodésopsies, étincelles lumineuses, engourdissements nausées, symptômes vagues et anxiété) était de 0.062%, et il n'y a eu aucun effets résiduels (86).

Cependant, nous pouvons noter que l'échographie présente des inconvénients :

Il s'agit d'un examen opérateur dépendant, qui nécessite un opérateur entraîné. Ainsi, en fonction des centres de compétences, et de l'existence ou non d'un professionnel entraîné, cet examen, peut ne pas être pratiqué et est remplacé par un scanner thoracique, ainsi que le précisent les recommandations internationales (79).

Vorselaars avait toutefois montré la bonne reproductibilité de cet examen sur 30 patients, mais comme le souligne Chinnet cela reste controversé (84). En revanche, cet examen est limité lorsqu'il existe une pathologie septale ou un foramen ovale perméable.

En outre, ce n'est pas un examen morphologique elle est incapable de déterminer la localisation ou le nombre de MAVP.

Il a été rapporté dans la littérature qu'environ 6 à 28% des individus sains pouvaient avoir un shunt à l'échographie, sans MAVP visibles au scanner, étant soit un faux positif soit dû à la présence de MAVP microscopiques (qui n'auraient pas été éligibles à un traitement) (80,87).

Ainsi que le précisent également les recommandations internationales, cet examen n'est pas recommandé pour le suivi des MAVP traitées, car même si elles ne sont plus perméables, l'échographie peut montrer un shunt persistant (faux échec de l'embolisation) (84).

Si le test aux bulles est négatif, les recommandations suggèrent de répéter le dépistage au cas par cas, probablement en fonction des âges de la vie « à risque » la puberté la grossesse (5 ans avant la grossesse pour les femmes), pour les autres cas, dépistage tous les 5 ans.

Si le test est positif, l'imagerie de confirmation de référence est le **scanner thoracique** non injecté (« faible dose », volumique étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) et MPR (multiplanar reformation)), qui permettra de confirmer le diagnostic de MAVP et d'évaluer leur nombre, la taille de l'artère afférente et la faisabilité du geste d'embolisation.

Il fournit une résolution supérieure à la radiographie standard tant pour la description au niveau du parenchyme que pour la vascularisation. Le scanner confirme la présence d'une MAVP avec une sensibilité de 83% et spécificité de 100%. Il montre un aspect typique : un nodule arrondi polylobé solide associé à une ou plusieurs artères afférentes augmentées de tailles alimentant une structure plus ou moins serpentineuse, de laquelle sortent une ou plusieurs veines efférentes tortueuses de 1-2 mm de diamètre. Il permet de qualifier la ou les MAVP, en faisant la distinction entre une MAVP simple et complexe, d'évaluer le nombre de MAV et d'éliminer les diagnostics différentiels. Il évalue la faisabilité des gestes d'embolisations. Enfin, il permet d'objectiver les complications. Cependant, une attention particulière est à observer pour limiter les radiations, en particuliers chez les jeunes patients destinés à un long suivi est nécessaire.

Certains auteurs suggèrent maintenant le scanner à très faible dose (low dose unenhanced CT).

Tout patient porteur de MAVP doit être informé :

- du risque infectieux et doit bénéficier d'une antibioprophylaxie avant tout traitement invasif (y compris dentaire),
- du risque d'embolie paradoxale qui contre-indique la pratique de la plongée sous-marine avec bouteille (même si les MAV ont été embolisées) et des précautions doivent être réalisées avec notamment mise en place de système de filtres à bulle pour les intra-veineuses.

La place de l'IRM

Des études ont proposé l'IRM comme alternative aux radiations et outils efficace pour le suivi des MAVP.

Tatsuya Kawai propose de déterminer la faisabilité de l'IRM comparé au scanner dans le suivi des MAVP après embolisation. Les patients bénéficiaient des 2 examens scanners et IRM avec une lecture par 2 radiologues en aveugle pour la détection des reperfusions après embolisation puis confirmation par une angiographie (considérée comme référence). La sensibilité et spécificité de l'IRM pour détecter les recanalisation étaient de 93 à 100% en fonction des radiologues, de même pour VPN et VPP. Sa spécificité est meilleure que celle du scanner mais gênée par les problèmes d'artéfacts lorsque le coil est placé trop près du sac anévrysmal. Il est alors difficile de mesurer la veine de drainage juste en distalité du sac. Cependant, il peut être difficile de couvrir toutes les lésions pour les MAVP diffuses. Dans cette étude 3 lésions sur 31 qui ont dû être embolisées n'ont pas pu être évaluées. L'IRM a été considérée toutefois comme une méthode réalisable pour le suivi des MAVP après embolisation (88).

L'IRM pour le suivi est également controversé en rapport avec les artéfacts, bien que maintenant, les coils non magnétiques ne posent plus de problème (89).

Ces études ne précisent pas toujours au bout de combien de temps ces MAVP se sont recanalisées et donc de déterminer un intervalle de suivi optimum.

Concernant le traitement

Le traitement de choix des MAVP est la vaso-occlusion de l'artère afférente pendant une artériographie. Chez l'adulte, il est recommandé de réaliser cet examen sans anesthésie générale. Le traitement des MAVP est toujours indiqué si le geste est techniquement possible, que les patients soient ou non symptomatiques.

Il est difficile de proposer des essais contrôlés randomisés afin de déterminer la sécurité de l'embolisation ainsi que la réduction de la morbidité.

Les recommandations actuelles en ce qui concerne l'embolisation sont basées sur des données rétrospectives et prospectives. La sélection de l'artère à emboliser est déterminée par la taille de l'artère afférente : dans le passé la règle des « 3 mm » était de rigueur (bien que 2 mm soit « approprié »). Volselaars confirmait qu'il n'y a pas de place pour la chirurgie sauf dans les centres où le geste d'embolisation n'est pas possible ou pas d'opérateur ou saignement menaçant le pronostic vital (87).

Pollak 2006 et Shovlin 2008 ont ensuite fait changer les pratiques en indiquant que des complications pouvaient également survenir avec des artères de diamètres inférieurs à 2 mm et notamment avec les MAVP diffuses (11,90). Depuis l'attitude est à l'embolisation de toutes les MAVP techniquement possibles. Cependant l'embolisation des petites MAVP peut s'avérer délicate à cause de la difficulté à les canuler et conduire à l'occlusion de vaisseaux proximaux (91).

Les contre-indications de l'embolisation incluent l'hypertension pulmonaire sévère et l'insuffisance rénale sévère. Mais cela doit soumis à l'évaluation de la balance bénéfices-risques (92). La grossesse n'est une contre-indication que relative.

Traitement endovasculaire

Le geste d'embolisation est réalisé par un radiologue interventionnel entraîné.

En général, une antiobiotrophylaxie précède le geste de cathétérisation afin d'éviter une bactériémie (11). Une ponction est réalisée dans l'artère fémorale droite et un cathéter est guidé jusque dans l'artère pulmonaire droite puis artère pulmonaire gauche.

Le plus souvent, une angiographie fluoroscopique est effectuée juste avant le traitement par embolisation au cours de la même procédure de cathétérisme afin de visualiser tous les vaisseaux affectés.

Durant la procédure d'embolisation, la cible est l'artère afférente qui précède immédiatement le sac anévrysmal. L'utilisation de cathéter controlatéraux permet un positionnement précis du dispositif d'embolisation et est essentiel au résultat de la procédure (71). Dans le cathéter collatéral, le cathéter externe ou de guidage, est essentiel pour la stabilité du placement tandis que le cathéter interne est utilisé pour le déploiement du dispositif d'embolisation. Une fois le dispositif d'embolisation bien en place, l'angiographie est répétée afin de déterminer si tous les vaisseaux irrigant le sac anévrysmal ont été obstrués.



Image 4. Cathétérisme d'une MAVP simple (une artère afférente et un sac) à gauche et complexe (2 artères afférentes alimentant un sac avec une veine de drainage) à droite au cours d'une artériographie.

Le choix du dispositif d'embolisation est opérateur dépendant et dépend de l'anatomie du vaisseau. En général, les MAVP avec un diamètre de l'artère afférente entre 3 à 9 mm sont traitées avec soit des ballons soit des coils, et celles avec diamètre > 8 mm sont traitées avec des coils seuls ou avec des ballons bien gonflés impactés dans un nid de coils.

Type de dispositifs

- Bobines (Coils) (il en existe de nombreux types, avec ou sans fibres, détachables, poussables)
- Ballons détachables
- Bouchons vasculaire d'amplazer (les plus récents) (93).

Les coils déployables ont été conçus pour s'enrouler dans la lumière du vaisseau et porter des microfibres qui activent les plaquettes et génèrent un bouchon plaquettaire occlusif, alors que les ballons et les amplazers provoquent directement l'obstruction du flux vasculaire. Le ballon a l'avantage d'être ajusté avant le détachement de celui-ci (figure 9).

Une évaluation correcte du type de dispositif est essentielle afin de prévenir les complications telles que la migration en aval du dispositif.

Il n'a pas été démontré une supériorité d'un dispositif par rapport à l'autre (94), bien que Abdel et al, présentent les plugs comme moins pourvoyeurs de recanalisation que les coils ou les ballons (89).

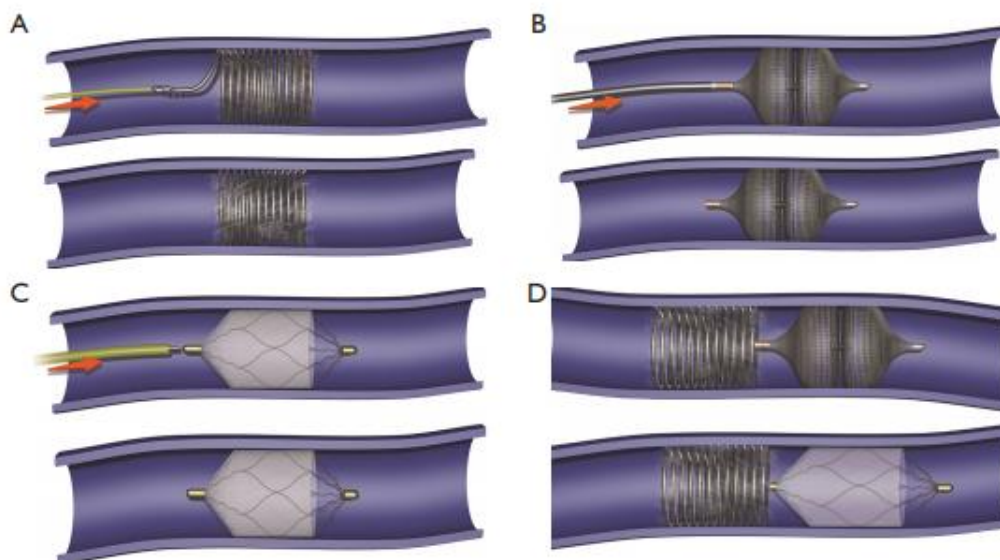


Figure 9. Illustration des dispositifs : coils (A) Amplazer type IV (B) et bouchon microvasculaire (C), (D) illustre des techniques de combinaisons possibles (coils et amplazer) ou microvasculaire. Selon Charmarthy (95). La flèche montre le sens de circulation du sang dans les branches de l'artère pulmonaire jusqu'à la malformation.

B.6.2. Le suivi des MAVP

Le suivi vise à détecter le développement de MAVP chez les patients sans MAVP initiale.

Il vise aussi à détecter les reperméabilisations de MAVP traitées embolisées ou leur reperfusion ou de détecter l'apparition de nouvelles MAVP, et/ou leur augmentation de taille pour celles connues qui n'ont pas pu être embolisées.

L'outil de choix préconisé est le scanner thoracique multibarettes avec coupes fines de 1-2 mm. Les modalités sont de 6-12 mois après embolisation et tous les 3 ans après.

Pour ceux qui ont des petites MAVP microscopiques (détectées à l'échographie de contraste, mais non visibles sur le scanner) le suivi est au cas par cas. L'outil est également le scanner mais tous les 5 ans (en considérant le risque d'exposition aux radiations).

Il existe des particularités chez la femme enceinte où le dépistage des MAVP et médullaires est fortement conseillé avant toute première grossesse. Si la patiente présente un retentissement clinique évoquant la présence de MAVP susceptibles de mettre en jeu le pronostic fœtal ou maternel, un scanner thoracique low dose sera proposé. Les MAVP découvertes chez la femme enceinte peuvent être vaso-occluses en cours de grossesse par des équipes expérimentées et multidisciplinaires en cas de retentissement vital maternel et/ou fœtal. A l'accouchement, le risque est la rupture des MAVP (hémoptysie, hemothorax).

Après la vaso-occlusion, il est recommandé de revoir la patiente 6 mois après l'accouchement pour rechercher une reperméabilisation ou le développement d'une autre MAVP.

	Recommandations internationales 2011	PNDS 2018
Dépistage	Tous les patients avec MRO confirmés Examen de référence : EC* Si positive : TDM** thoracique non injecté Si négative : répéter EC tous les 5 ans, plus particulièrement puberté et grossesse	
Suivi des MAVP non traitées	Cas par cas, TDM** thoracique tous les 1-5 ans + ATB*** prophylaxie, filtres à bulles, contre-indication à la plongée en bouteille	TDM** thoracique tous les 5 ans
Traitement	Vaso occlusion de l'artère afférente par voie <u>trans cathéter</u> Patients symptomatiques Patients asymptomatiques : cas/cas Taille de l'artère 3 mm (<u>2mm</u> semble appropriée)	
Suivi des MAVP traitées	TDM** thoracique à 6-12 mois après la procédure Puis tous les 3 ans	TDM** thoracique à 12 mois après la procédure puis suivi non précisé.

*EC : Echographie de contraste/ **TDM : tomodensitométrie /*** ATB : antibiotique.

Tableau 5. Rappel des recommandations actuelles 2011 et PNDS 2018 (79).

B.6.3. Problématique du suivi des petites MAVP

L'existence de MAVP, même de très petite taille, expose le patient à des complications neurologiques potentiellement sévères. Les MAVP non traitées ont une morbidité de 26% et mortalité de 11% dans les 6 ans qui suivent le diagnostic d'après Mouton et al (96).

La difficulté dans le suivi des MAVP réside dans le fait que l'histoire naturelle de leur développement n'est pas encore bien connue.

Certains auteurs suggèrent que les MAVP pourraient être présentes dès la naissance et finissent leurs croissances et leur développement complet à l'âge adulte (du fait de l'augmentation du flux sanguin à la longue qui finit par détruire la paroi des vaisseaux), bien qu'elles peuvent se majorer pendant la grossesse, la puberté. De plus, l'augmentation du débit cardiaque, dû aux MAV peuvent favoriser la croissance des MAVP. Théoriquement, le flux élevé à travers la MAVP (due à la relative basse résistance comparée à celle dans les capillaires sanguins), pourrait participer à la croissance des MAVP. Cela est en faveur d'un dépistage régulier des MAVP (81) (97).

D'autres pensent qu'elles ne sont pas présentes initialement mais qu'elles augmentent progressivement avec l'âge, de 10% par an chez l'enfant. Par ailleurs, les études sont contradictoires au sujet de l'émergence de nouvelles MAVP chez l'enfant (0 à 30%) (98) (99).

De même, Vorselaars et al ont montré dans une étude rétrospective concernant 200 patients atteints de MRO, suivis par échographie de contraste, que sur une période de 5 ans, les MAVP peuvent grossir, majorant les grades à l'échographie (81). Ceux qui n'ont pas de shunt ou un shunt de grade 1 initialement ont une augmentation respectivement de 25% et 17%.

Ratjen suggère que le taux de croissance des MAVP reste relativement constant au cours du temps (98). Les techniques de scanners ayant évolué au cours de ces 20 dernières années, il est difficile de savoir si les petits nodules décrits à l'époque représentaient des MAVP ce qui augmente artificiellement l'incidence croissante des MAVP actuellement (100).

De plus, la variabilité entre les patients est considérable, diminuant ainsi la fiabilité des prévisions des taux de croissance futurs (81) (101).

L'ensemble des études incitent à un dépistage régulier et à vie, afin de détecter les MAVP embolisables.

Contegiacomo a proposé un algorithme de prise en charge (figure 10).

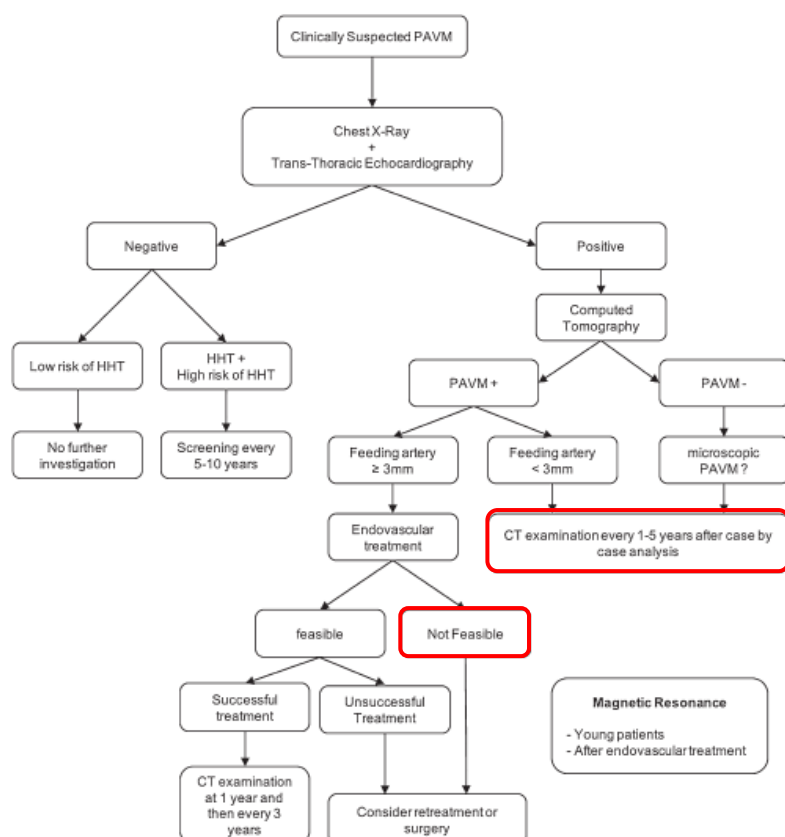


Figure 10 : Algorithme de Andrea Contegiacomo et al, les rectangles rouges montrent les problématiques de suivi (3).

C. Etude de la cohorte montpelliéraine

Le PNDS 2018 de la MRO recommande un dépistage initial et une surveillance des MAVP (1 à 5 ans selon les situations). La fréquence des contrôles qu'il y ait ou non des MAVP, traitées ou pas reste débattue. En effet, le souci de prévention des complications neurologiques graves est balancé par celui de limiter l'exposition aux radiations ionisantes. La préconisation d'un dépistage par échographie cardiaque de contraste répond partiellement à cette contrainte. Toutefois, la disponibilité d'un opérateur compétent en échographie contraint à préférer le scanner thoracique. Par ailleurs, en présence de MAVP, le suivi reste exclusivement scannographique. Afin de proposer des éléments de réponse sur le rythme optimal de la surveillance pulmonaire des patients atteints de la MRO, nous avons souhaité analyser rétrospectivement la cohorte montpelliéraine. En effet, les 15 années d'ancienneté du centre de compétences pour la MRO de Montpellier, nous donne la possibilité d'un suivi prolongé des patients.

C.1. Objectifs principaux

Déterminer la prévalence et l'incidence des MAVP au cours du suivi des patients pris en charge dans le CC MRO de Montpellier.

C.2. Objectifs secondaires

Décrire les caractéristiques, démographiques, cliniques et génétiques des patients de la cohorte.

Décrire le type des MAVP.

Observer l'incidence des complications neurologiques (AIT, AVC et des abcès cérébraux) selon la présence et le type de MAVP.

Décrire les résultats des embolisations et leurs complications.

METHODE

A. Identification des patients

Pour atteindre la meilleure exhaustivité, nous avons utilisé :

- Le registre national CIROCCO, il s'agit de la base nationale officielle qui collige depuis 2005 les données des patients de tous les centres de compétences et du centre de référence pour la MRO. Elle est gérée par le centre de référence (CR) de la MRO. Elle est mise à jour soit par les médecins des CC référents des patients soit par les ARC du CRMRO. Chaque patient est rattaché à un centre. Les patients donnent leur consentement pour l'inscription dans la base, le recueil de leurs données cliniques et génétiques et l'utilisation de ces données anonymisées à des fins de recherche. Chaque centre a accès aux données de ses patients. Nous avons obtenu la liste des patients montpelliérains de CIROCCO.
- Les données du PMSI : nous avons interrogé le Département de l'Information Médicale du CHU de Montpellier pour connaître le nom des patients hospitalisés dans le service de médecine interne et maladies multi-organiques (MIMMO) avec la mention MRO dans leur PMSI entre janvier 2005 et novembre 2018.
- Le registre des consultations du service de MIMMO qui repère les patients atteints de maladies rares dont la MRO jusqu'en novembre 2018.

Nous avons ainsi obtenu une cohorte totale de **427 patients**.

- Critères d'exclusion : ont été exclus ceux qui n'avaient aucun dossier sur le CHU.
- Critères inclusion dans l'étude : patients avec MRO certaine (critères de Curaçao ou génétique) et au moins un scanner thoracique disponible à la relecture.

B. Recueil des données

Nous avons étudié les dossiers papiers et/ou informatiques (logiciel DXCARE) des patients non exclus, et avons colligé leurs données démographiques, cliniques, génétiques et morphologiques. Dans le cadre du parcours de soin, lors du diagnostic de MRO, le médecin propose une évaluation viscérale : dépistage d'une MAV pulmonaire, hépatique ou cérébro-médullaire par respectivement, une échographie de contraste et/ou scanner thoracique, échographie hépatique, neuro-imagerie si symptômes neurologiques d'appel. Pour chaque patient, nous avons recueilli : la date de la première et de la dernière consultation dans le CC, date de naissance, sexe, l'âge des premières épistaxis, les antécédents familiaux de MRO, la présence de

migraines, de dyspnée, la mutation génétique, la présence de malformations artério-veineuses (pulmonaire, hépatique, cérébrale ou digestive), les dates et résultats des différents scanners thoraciques au cours du suivi, les événements neurologiques (AIT, AVC abcès) et infectieux sévères. Enfin, il était noté la date de décès le cas échéant.

C. Analyse radiologique

Les scanners thoraciques décrits sans MAVP n'ont pas été relus sauf si une MAVP était identifiée dans le suivi. Tous ceux décrits avec une MAVP ont été relus par le même radiologue spécialisé dans l'imagerie thoracique. Les patients avec un contrôle scanner thoracique à au moins 5 ans du précédent ont permis l'analyse de l'incidence à 5 ans et ceux dont le contrôle était à 10 ans, l'incidence à 10 ans. Les scanners de dépistage étaient sans injection. Ceux pour le suivi des MAVP embolisées étaient le plus souvent injectés.

C.1. Définition des MAVP

Le type de MAVP est défini selon la littérature par :

- *MAVP simple* (1 seule artère afférente communiquant à travers un sac avec une 1 veine de drainage)
- *MAV complexe* (plus d'1 artère afférente et 1 ou plusieurs veines de drainage)
- *Micro MAVP* (MAVP avec un diamètre artériel <1 mm voire non mesurable)
- *MAVP multiples* (nombreuses MAVP non mesurables, diffuses dans tout le parenchyme pulmonaire)

Nous n'avons pas retenu le terme « MAVP diffuses » donné dans la littérature. En effet, les auteurs parlent de MAVP diffuses chez des patients qui présentent de nombreuses MAVP envahissant tout le parenchyme pulmonaire mais associées à une désaturation et une cyanose.

- *Sa topographie pulmonaire*
- *La taille de l'artère afférente* (non notée pour les micro MAVP, car non mesurable)
- *La taille du sac anévrysmal*

C.2. Constitution des deux groupes de patients

Les sujets étaient répartis en 2 groupes selon le résultat du scanner thoracique initial (cf. diagramme de flux) :

- Groupe 1 : les patients sans MAVP au scanner initial.
- Groupe 2 : les patients avec MAVP au scanner initial.

Le patient pouvait également avoir eu des antécédents de MAVP (déjà embolisées ou non dans d'autres centres) au moment de la consultation sur le CHU de Montpellier. Un antécédent d'embolisation était donc précisé, et le suivi intéressait alors l'évolution de ces MAVP embolisées, leur reperméabilisation ou non et l'apparition ou non de nouvelles MAVP. Ils ont été classés groupe 2 mais les caractéristiques de leur MAVP n'ont pu être colligées.

C.2.1. Groupe 1

Pour les patients n'ayant pas de MAVP au diagnostic initial, était noté l'apparition ou non d'une MAVP sur le scanner à 5 ans, sur celui à 10 ans si disponible, à défaut le plus récent. Si une MAVP était retrouvée, la date d'apparition était notée, afin d'obtenir le délai moyen d'apparition d'une MAVP dans cette population.

C.2.2 Groupe 2

Le groupe 2 (MAVP+) a été divisé en 2 sous-groupes :

- MAVP embolisées (MAVPE)
- ou non embolisées (MAVPNE)

Au sein du sous-groupe MAVPE, nous avons distingué un groupe de patients qui avaient 2 scanners avec au moins 5 ans d'intervalle afin de décrire les résultats de l'embolisation à 5 ans, puis à 10 ans pour ceux qui avaient des scanners avec 10 ans d'intervalle.

Pour les MAVP embolisées, étaient notés :

- ✓ la date de l'embolisation,
- ✓ le type de matériel utilisé (coils, amplazer...),
- ✓ le succès ou l'échec immédiat de l'embolisation,
- ✓ la date du scanner de contrôle,
- ✓ et le résultat de ce scanner :
 - la reperméabilisation de cette MAVP
 - l'apparition de nouvelles MAVP

C.3. Définitions des résultats des embolisations

Succès (établi sur un scanner non injecté) : diminution de la taille du sac > 30%, constatation de la réduction de la veine de drainage, si injecté : absence d'apparition du produit de contraste à travers la MAVP (38).

Succès partiel : diminution de moins de 30% de la taille du sac et une réduction de moins de 3 mm du diamètre de l'artère afférente mais trop petit pour être ré-embolisée.

Echec partiel : une réduction en taille du sac et du diamètre de l'artère afférente mais permettent une ré-embolisation.

Echec : taille du sac ou du diamètre de l'artère inchangé.

Succès primaire : succès de l'embolisation après une première procédure chez une MAVP non encore embolisée.

Succès secondaire : succès de l'embolisation après une deuxième procédure chez une MAVP déjà précédemment embolisée.

Echec primaire : échec de l'embolisation après une première procédure chez une MAVP non encore embolisée.

Echec secondaire : échec de l'embolisation après une deuxième procédure chez une MAVP déjà précédemment embolisée.

D. Analyses statistiques des données

Pour la description de l'ensemble de l'échantillon et comparaison selon MAVP initiale, un test classique a été réalisé avec déviations standard et pourcentages.

Les données manquantes ont été prises en comptes dans le calcul des pourcentages.

Chez les patients sans MAVP au scanner initial, nous avons réalisé des courbes de Kaplan Meier avec :

- Date d'origine : date de scanner initial
- Date d'évènement : date d'apparition des nouvelles MAVP sur le scanner
- Date de fin de suivi : date du scanner le plus récent

Nous avons réalisé une analyse de survie (ou proportion de patients sans nouvelles MAVP détectées) puis une comparaison (courbes de Kaplan Meier, test log-rank et modèle de Cox pour calculer un hazard ratio (HR)) selon MAVP au scanner initial.

Dans un second temps, un modèle avec MAVP en variable dépendante du temps a été réalisé, puis une analyse de survie (ou proportion de patients sans évènements neurologiques), une comparaison avec courbes de Kaplan Meier, test log-rank et modèle de Cox selon MAVP au scanner initial.

Enfin, chez les patients qui ont une MAVP, nous avons effectué des analyses de survie et comparaison (courbe de Kaplan Meier, test log-rank et modèle de Cox pour calculer un HR), selon les caractéristiques de la MAVP.

Les analyses statistiques ont été réalisées au sein du département de l'information médicale, Hôpital La Colombière du CHU de Montpellier.

E. Ethique et législation

Les patients ont tous donné leur consentement pour être inscrit dans la base CIROCO. Pour ceux non-inscrits, nous avons envoyé des lettres d'information et un formulaire de non acceptation, s'ils ne désiraient pas donner leur consentement pour utiliser leurs données informatiques.

RESULTATS

A. Diagramme de flux

Nous avons identifié dans notre service une cohorte de 427 patients étiquetés MRO. Après application des critères d'exclusion et d'inclusion, nous avons sélectionnés 261 patients avec un diagnostic certain de MRO (Figure 11).

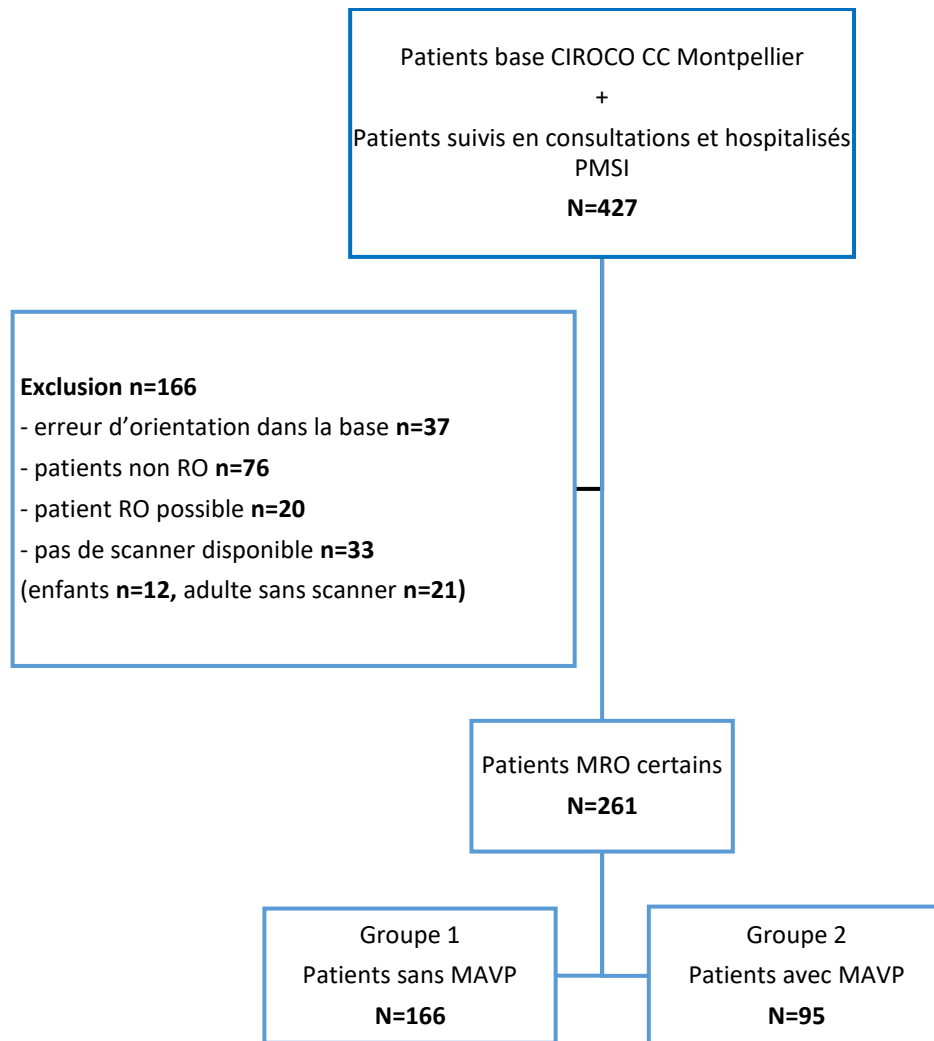


Figure 11. Diagramme de flux des patients.

B. Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques de nos patients sont résumées dans le tableau 6 (page 69)

B.1. Paramètres démographiques

On compte 147 femmes (56.32%) et 114 hommes (43.68%). L'âge moyen de la population à la première consultation était de 44.69 ($\pm$ 18.64) ans.

B.2. Description des paramètres cliniques

Epistaxis

Deux cent vingt patients signalent des épistaxis (97.78%). L'information n'était pas connue pour 36 patients.

L'âge moyen du début des épistaxis était de 16.02 ans ($\pm$ 13.51).

Migraines

Nous avons l'information pour 140 patients, 70 patients présentaient des migraines (50%).

Dyspnée

Soixante et onze patients (43.56%) se plaignaient de dyspnée. Nous n'avions pas l'information pour 98 patients.

Malformations artério-veineuses viscérales autre que pulmonaires

MAV hépatiques : parmi les 234 patients qui ont bénéficié d'une échographie hépatique, 82 patients (35.04%) avaient une MAV hépatique.

MAV neurologiques : parmi les 127 patients qui ont bénéficié d'un scanner cérébral 16 patients avaient des MAV cérébrales (12.5%). Deux patients ont bénéficié d'une embolisation. Aucun des 34 patients qui ont eu une IRM médullaire n'avaient de MAV médullaire.

MAV digestives : il s'agit plutôt de télangiectasies muqueuses. Parmi les 245 patients qui ont subi une endoscopie digestive, 63 patients (55.26%) avaient des télangiectasies digestives.

Infections sévères

Nous avons identifié 12 patients (4.5%) avec une infection sévère dont 4 avec une infection ostéoarticulaire (2 spondylodiscites, 1 ostéite du pied à *staphylococcus aureus* et monarthrite septique de l'épaule à *staphylococcus aureus*). Seul le patient avec l'ostéite du pied avait une MAVP associée.

Antécédents d'évènements neurologiques

Cinq patients avaient des antécédents d'accidents ischémiques transitoires (AIT) (1.9%), 13 patients avaient des antécédents accidents vasculaires ischémiques (AVC) (4.9%) et 5 patients avaient un antécédent d'abcès cérébral (1.9%).

B.3. Caractéristiques génétiques

Cent vingt patients (45.98%) étaient mutés sur le gène de l'endogline (*ENG*), 111 (42.53%) étaient mutés sur le gène d'ALK1 (*ACVRL1*). Deux patients étaient mutés SMAD4, et un patient muté RASA1. Onze (4.21%) patients n'étaient pas mutés sur les gènes connus. Cinq patients n'étaient pas génotypés. Le résultat était en attente pour 11 patients.

C. Les MAVP

C.1. Dépistage des MAVP

C.1.1. L'échographie cardiaque de contraste

L'échographie cardiaque avec contraste pour le dépistage des MAVP a été réalisée chez 156 patients sur 261 (61.9%). Pour 11 patients, il existait un foramen ovale perméable ne permettant pas la détermination d'un shunt intra pulmonaire. A noter qu'il y avait 8 faux négatifs (5.1%). Aucun shunt n'était détecté à l'échographie chez ces patients qui avaient pourtant une MAVP au scanner.

Variable	Nombre patients	
Age au 1^{er} scanner thoracique	261	43.85 ans ($\pm$ 18.65)
Hommes / Femmes	261	114 (43.68%)/147 (56.32%)
Epistaxis	225	220 (97.7%)
Age moyen de début épistaxis	225	16.02 ans ($\pm$ 13.51)
Migraine	140	70 (50%)
Dyspnée	163	71 (43.5%)
MAV hépatiques	234	82 (35.04%)
MAV cérébrales	126	16 (12.7%)
MAV digestives	114	63 (55.2%)
Infections sévères	261	12 (4.5%)
Antécédent d'AIT	261	5 (1.9%)
Antécédent d'AVC	261	13 (4.9%)
Antécédent d'abcès cérébral	261	5 (1.9%)

Tableau 6. Caractéristiques de la cohorte.

C.1.2. Le scanner thoracique

L'âge moyen au 1^{er} scanner était de 43.85 ($\pm$ 18.65, min 2-max 89).

La durée de suivi moyen entre la première et la dernière consultation était de 4.55 ($\pm$ 5.04) ans. Toutefois la Médiane est de 2.58 ans (0.50 ; 6.75). Certains patients n'ont été vu qu'une fois, la plus longue durée de suivi était de 20.58 ans.

Pour ceux qui ont bénéficié de 2 scanners, l'intervalle médian entre les 2 scanners était de 7.5 ans.

La durée de suivi moyen entre le 1^{er} et le dernier scanner était de 4.45 ($\pm$ 5.85) médiane 1.33 (0.00;7.92).

C.1.3. Prévalence des MAVP

Au 1^{er} scanner, 95 patients avaient des MAVP (36.4%).

La prévalence instantanée d'une MAVP dans la population des patients est de 36.40% avec un intervalle de confiance de 95% entre 30.56% et 42.24% (figure 12).

La prévalence de MAVP était plus élevée chez les femmes, 40,14%, que chez les hommes 31,58%.

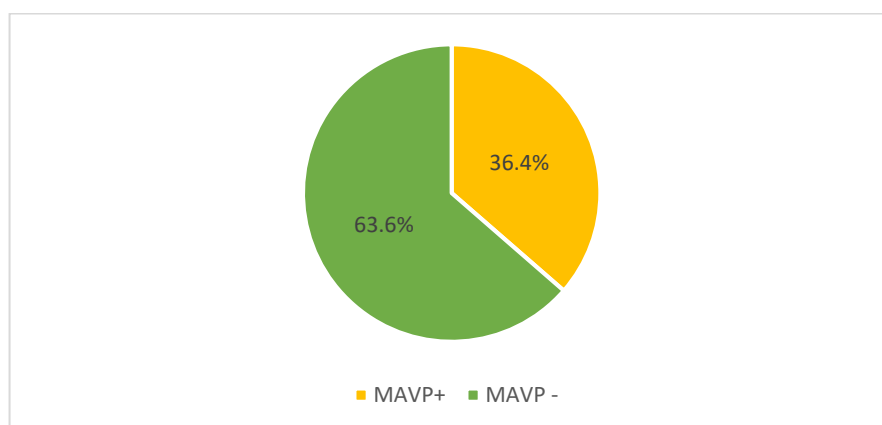


Figure 12. Distribution des patients (n=261) selon la présence de MAVP.

C.1.4. Comparaison des patients en fonction de la présence d'une MAVP

Les principales caractéristiques des patients avec ou sans MAVP sur le scanner initial sont résumées dans le tableau 7.

Variable (n)	Groupe 1 MAVP-, n=166	Groupe 2 MAVP+, n=95	p
Femmes	88 (53.01)	59 (62.11)	0.15
Hommes	78 (46.99)	36 (37.89)	
Age à la 1 ^{ère} consultation	45.96 (±19.67)	42.46 (±16.56)	0.09
Age au scanner initial (ans)	45.60 (±19.41)	40.81 (±16.92)	0.03
Intervalle entre 1er et dernier scanner (ans)	3.44 (±5.03)	6.21 (±6.73)	0.00
Mutation ACVRL 1	99 (59.64)	12 (12.63)	P<0.0001
Mutation ENG	46 (27.71)	74 (77.89)	
Non muté	7 (4.22)	4 (4.21)	
Epistaxis	149 (98.68)	71 (95.95)	0.33
Age de début des épistaxis	16.95 (±13.18)	14.06 (±14.08)	0.02
Migraines	43 (46.74)	27 (56.25)	0.29
Dyspnée	38 (36.54)	33 (55.93)	0.02
ETT (156)	104 (63.80)	52 (58.43)	0.40
Contraste positif	25 (24.51)	36 (72.00)	P<0.0001
MAV neurologique	6 (7.89)	10 (20.00)	0.05
MAV hépatique	55 (36.67)	27 (32.14)	0.49
MAV digestives	40 (55.56)	23 (54.76)	0.93
Infections sévères sauf abcès cérébral	7 (4.21)	5 (5.2)	0.76
AIT	7 (4.2)	9 (9.4)	0.12
AVC	8 (4.8)	13 (13.6)	0.02
Abcès cérébraux	0 (0.00)	5 (5.2)	0.001

Tableau 7 : Caractéristiques des patients selon la présence de MAVP sur le scanner initial.

Les patients qui ont une MAVP sont plus souvent mutés sur l'Endogline ($P<0.0001$). La durée de leur suivi scannographique est plus longue ($p=0.01$). Il n'existe pas de différence en revanche concernant la présence d'épistaxis, de migraines ou de dyspnée. Comme attendu, la présence d'un shunt à l'échographie de contraste était significativement plus fréquente chez les patients avec des MAVP ($p<0.0001$). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour ce qui concerne la présence de MAV hépatiques et digestives. En revanche, on retrouve plus de MAV cérébrales chez les patients avec MAVP ($p=0.05$). Par ailleurs, chez les porteurs de MAVP, les antécédents d'abcès cérébraux ou d'AVC sont significativement plus fréquents ($p=0.001$ et $p=0.02$ respectivement) mais pas les AIT.

C.2. Incidence des MAVP

Nous avons observé 18 MAVP incidentes chez 13 patients, 12 dans le groupe 1, 6 dans le groupe 2. Il s'agissait de 6 femmes et 7 hommes. L'âge moyen au scanner d'apparition de la nouvelle MAVP était de 49 ans (± 21.63), médiane 46.50 (28.00;68.00) [17.00;91.00] (tableau 8).

Neufs patients étaient mutés sur l'Endogline et 4 sur ACVRL-1. Il existait une dyspnée pour 8 patients.

	Groupe 1 (n=166)	Groupe 2 (n=95)	Total
MAVP incidentes	12	6	18
MAVP embolisées	0	1	1
Patients* n (%)	10 (6.%)	3 (3,1%)	13
Sexe H/F	5/5	2/1	7/6
Age** MAVP incidente	57.6 (± 66)	37 (± 42)	52.8 (± 46)
Dyspnée	7	1	8
Mutation ENG	6	3	9
Mutation ACVRL1	4	0	4

* patients concernées par une MAVP incidente

** âge moyen à l'apparition de la MAVP ($\pm$ écart type)

Tableau 8 : Caractéristiques des patients et prise en charge des MAVP incidentes en fonction du groupe

C.2.1. Groupe 1

Sur un suivi moyen de 4.35 ± 5.08 ans (médiane 2.67 ans ; interquartile 0.19-7.23 ans). Il y avait un total de suivi de 722 patient-années (PA). Dix patients ont développé 12 nouvelles MAVP durant le suivi (6.02%). Le taux moyen de nouvelles MAVP détectées était de 1.66%/patient-année. Le délai moyen d'apparition des MAVP était de 6.17 ± 4.51 ans.

Six patients étaient mutés sur l'endogline et 4 sur *ACVRL-1*. L'âge moyen au diagnostic de cette nouvelle MAVP était de 57.6 ± 66 ans.

Le risque de MAVP à 5 ans était de 4.3% et à 10 ans 15.9% (suivi de 469 PA) soit 21.3 cas pour 1000 PA (figure 13).

Parmi les 12 nouvelles MAVP, 3 avaient les critères pour une embolisation et les patients ont été programmés pour réalisation du geste mais non encore réalisé. Les autres étaient trop petites (tableau 8).

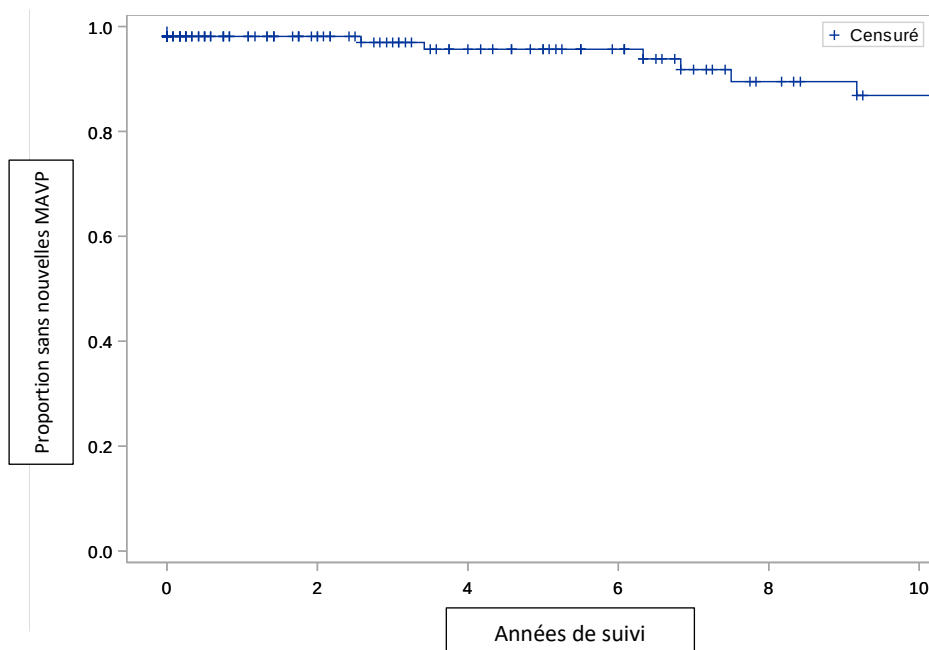


Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier : Incidence des nouvelles MAVP chez les patients sans MAVP au scanner initial sur 10 ans.

C.2.2. Groupe 2

Six nouvelles MAVP ont été diagnostiquées chez 3 patients soit 3.2%. Tous les patients étaient mutés sur l'endogline. L'âge moyen au diagnostic de cette nouvelle MAVP était de 37 ± 42 ans. Une seule MAVP parmi les 6 nouvelles avait des critères d'embolisation et a été embolisée avec succès.

C.3. Risque de MAVP

Le rapport de risque de développer une nouvelle MAVP dans le Groupe 1 était de 2.2 fois plus élevé que dans le Groupe 2. La différence n'était toutefois pas significative ($p=0.15$) (figure 14).

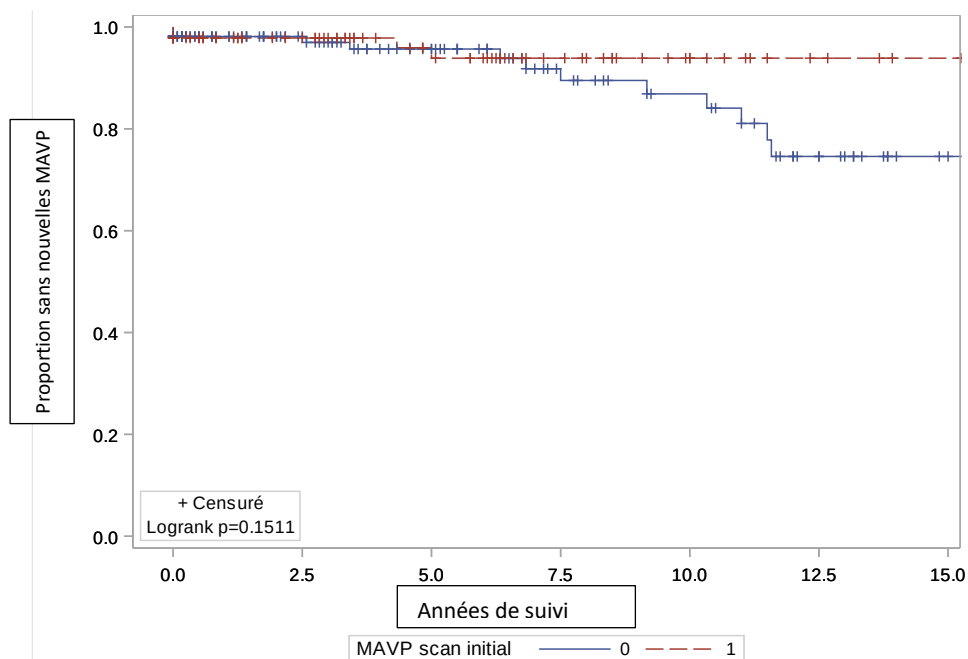


Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier : Comparaison des apparitions de nouvelles de MAVP chez les patients sans (tracé bleu) et avec MAVP (tracé rouge) au scanner initial sur 10 ans.

D. Analyse et suivi des MAVP

D.1. Les MAVP au scanner initial

Chez les 95 patients du groupe 2 (MAVP sur leur premier scanner), 302 MAVP ont été constatées. Quarante-quatre MAVP (15,2%) avaient été embolisées avant le suivi au CHU de Montpellier. Deux cent cinquante-huit MAVP ont ainsi pu être décrites. Elles se répartissaient en : 88 MAVP simples (34,3%), 31 MAVP complexes (12%), 93 Micro MAVP (36%), 46 MAVP multiples (17,8%) (Tableau 9). Soixante-dix-neuf avaient un diamètre de l'artère afférente > 3mm soit 30.6% et 179 avaient un diamètre < 3 mm (69.3%). Quarante-vingt-treize ont été embolisées au CHU. Le taux de succès était de 64,51%.

Type de MAVP	Simple	Complexes	MicroMAV	Multiples	Total
n (%)	88 (34,1%)	31 (12,01%)	93 (36%)	46 (17,8%)	258
Diamètre artère	Artère < 3mm	Artère > 3mm	Diamètre moyen sac	-	-
n	79	179	6.10 mm	-	-

Tableau 9 : Caractéristiques des MAVP hors MAV déjà embolisées au scanner initial.

Un deuxième scanner était disponible pour 78 patients avec 127 MAVP.

Sur les 44 MAVP embolisées avant leur prise en charge au CHU, 42 ont eu un scanner de contrôle :
Vingt-six sont restées occluses, 16 se sont reperméabilisées (tableau 10).

Type de MAVP	Simple	Complexes	MicroMAV	Multiples	Embolisées*	Total
n initial	88	31	93	46	44	302
Embolisées (%)	65 (73,9%)	25 (80,6%)	3 (3,2%)	0	44	137
n avec TDM de contrôle	57	25	3	NA	42	127
Succès (%)	39 (68,4%)	9 (36%)	3 (100%)	NA	26 (61,9%)	86 (60,6%)
Echec partiel (%)	11 (19,3%)	3 (12%)	0	NA	0	14 (11,2%)
Echec (%)	7 (12,3%)	13 (52%)	0	NA	16 (38,1%)	36 (28,3%)

* MAVP déjà embolisées sur le premier scanner, NA = non adapté

Tableau 10 : Résultats du suivi des embolisations.

D.2. Les MAVP incidentes

Les caractéristiques des nouvelles MAVP dans les 2 groupes sont décrites dans le tableau 11.

MAVP incidente	Localisation de la MAVP incidente	Type	Diamètre de l'artère (mm)	Taille du Sac (mm)	Embolisation
1	LSD	simple	0	8	Non
2	LID	simple	3	13	Non*
3	LID	simple	0	4	Non
4	LSD	micro	0	0	Non
5	LSG	micro	0	0	Non
6	Lingula	micro	0	0	Non
7	Lingula	micro	0	0	Non
8	LID	micro	<1	0	Non
9	LIG	simple	3	7	Oui**
10	LSD	simple	3	7	Non*
11	LID	simple	8	12	Non*
12	LID	micro	>3	ND	Non
13	LIG	micro	>3	ND	Non
14	LSG	micro	>3	ND	Non
15	LID	micro	0	0	Non
16	LSD	micro	>3	0	Non
17	LID	micro	0	11	Non
18	LSG	micro	0	6	Non

0 : diamètre trop petit pour être mesuré / LID : lobe inférieur droit / LSD : lobe supérieur droit / LM : lobe moyen / LIG : lobe inférieur gauche / ND : non disponible.

*en attente d'une embolisation ** succès

Tableau 11 : Répartition des 18 MAVP incidentes chez les patients du groupe 1 et du groupe 2.

Concernant le suivi des MAVP embolisées

Sur les 302 MAVP présentes sur le scanner initial, 44 MAVP étaient embolisées avant le 1^{er} scanner disponible. Nous avons évalué les résultats de l'embolisation sur le 2^{ème} scanner thoracique. Vingt-huit (63.6%) étaient non perméables et 16 (34.7%) recanalisées (8 simples, 7 complexes et une micro-MAVP).

Sur les 88 MAVP simples, 65 MAVP ont été embolisées (73.8%). Sur un suivi moyen de 4.45 ($\pm$ 5.85) ans, 39 n'étaient pas recanalisées (soit un succès de 60%). Il existait un échec partiel pour 11 d'entre elles (dont 6 ré-embolisées et succès secondaire par la suite) ; et un échec pour 7 (une résection chirurgicale et une ré-embolisation avec échec secondaire). Nous n'avions pas les résultats des embolisations pour 8 MAVP.

Sur les 31 MAVP complexes, 25 ont été embolisées (80.6%). Neuf MAVP (36%) étaient non reperméabilisées. Trois MAVP (12%) avaient un échec partiel et 13 (52%) étaient en échec primaire à 5 ans.

Sur les 93 micro MAVP, 3 ont été embolisées (3.2%) et étaient non perméables à 5 ans.

Concernant le suivi des MAVP non embolisées

Sur les 23 MAVP simples non embolisées (26%), 19 MAVP (82.6%) sont restées stables et seulement 2 MAVP ont évolué en taille (8.6%) à 10 ans. Nous n'avions pas de suivi pour 2 MAVP.

Sur les 5 MAVP complexes non embolisées (16%), 2 MAVP (40%) sont restées stables et 2 (40%) MAVP ont évoluées en taille. Nous n'avions pas de données pour 1 MAVP.

Sur les 90 micro MAVP non embolisées, 5 (5.5%) ont évoluées en taille mais le diamètre de l'artère afférente ne dépassait pas les 1 mm et une MAVP a été embolisée (avec un diamètre de 1 mm) qui a été un succès par la suite.

Les 46 MAVP multiples n'ont pas été embolisées. Aucune n'a évoluée en taille ni aucune n'a nécessité une embolisation par la suite en 10 ans.

Type de MAVP	Simples	Complexes	MicroMAV	Multiples	Total
n initial	88	31	93	46	302
NE TDM+* n (%)	21	4	90	46	161
Stables	19	2	88	46	155
Evolutives	2	2	2	0	6

NE TDM+* : Scanner de contrôle disponible pour les MAVP non embolisées.

Tableau 12 : Résultats du suivi des MAVP non embolisées.

E. Complications neurologiques des MAVP

E.1. Risque d'AIT

Au cours du suivi, il y a eu 4 AIT : un patient a présenté un AIT dans le groupe 2 (présence de MAVP au scanner initial) et 3 patients dans le groupe 1 (sans MAVP au scanner initial). La différence n'est pas significative entre les groupes ($p = 0.39$) (figure 15).

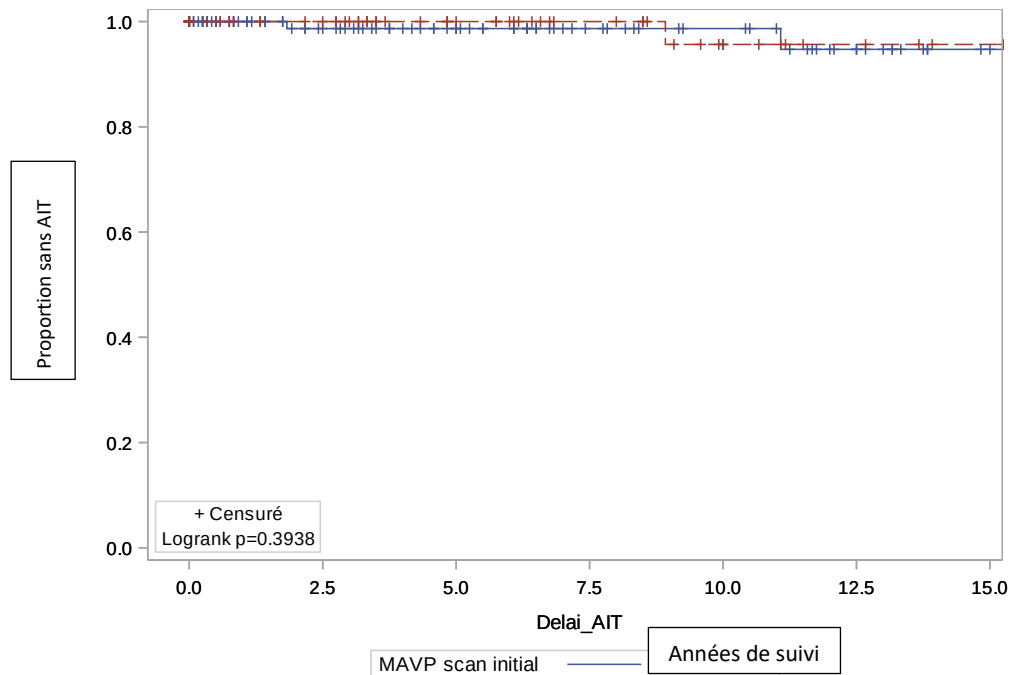


Figure 15. Courbe Kaplan-Meier des AIT selon la présence de MAVP sur le scanner initial.

E.2. Risque d'AVC

Au cours du suivi, 4 patients ont présenté 6 AVC dans le groupe 2 versus 4 patients dans le groupe 1. La différence n'est pas significative entre ($p = 0.26$) (figure 16).

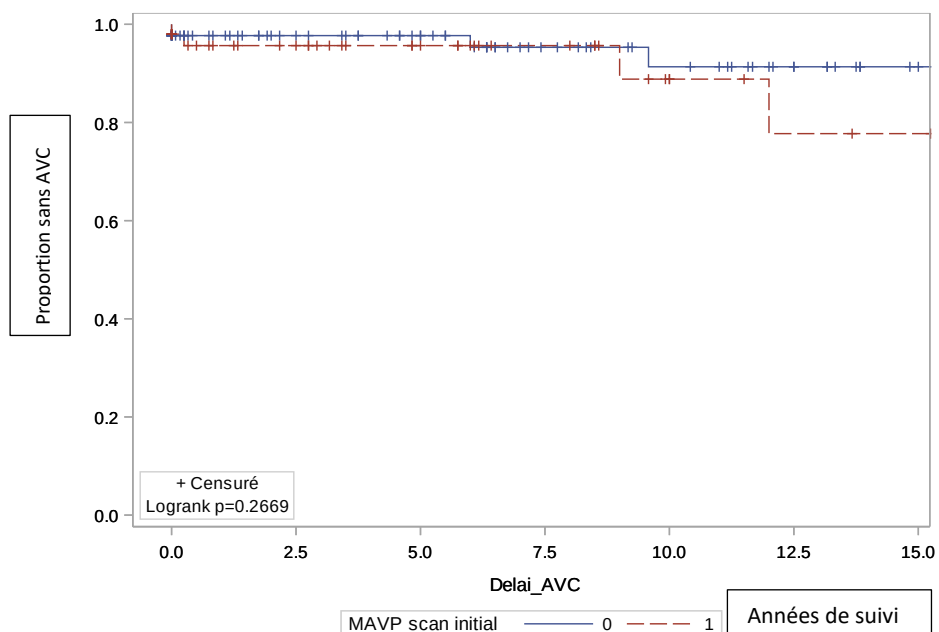


Figure 16. Courbe Kaplan-Meier des AVC selon la présence de MAVP sur le scanner initial.

E.3. Risque d'abcès cérébral

Au cours du suivi, 3 patients ont présenté un abcès dans le groupe 2 versus aucun dans le groupe 1. La différence n'est pas significative entre les groupes ($p = 0.096$) (figure 17).

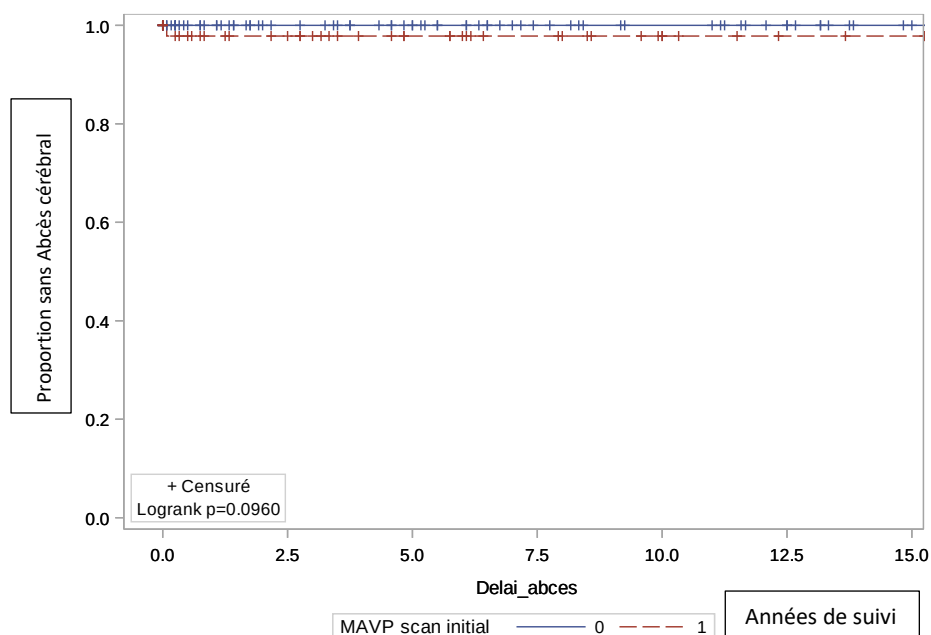


Figure 17. Courbe Kaplan-Meier des abcès cérébraux selon la présence MAVP sur le scanner initial.

E.4. Facteurs de risque de complications neurologiques

Selon les données disponibles, seul l'âge est prédictif d'une complication cérébrale en analyse multivariée. Taille, nombre des MAVP et sexe n'étaient pas associés aux complications neurologiques.

F. Analyse du groupe des TDM ≥ 5 ans de suivi

Nous avons sélectionné les patients avec au moins 2 scanners thoraciques disponibles, avec au moins 5 ans d'intervalle entre le 1^{er} et le 2^{ème} scanner (60 mois), intervalle recommandé par le PNDS lorsque le scanner initial est sans MAVP. Trente-cinq patients remplissaient ces critères. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 13. Il y avait 24 femmes (68.57%) et 11 hommes (31%) avec un âge moyen au 1^{er} scanner de 48 ans.

Les patients étaient majoritairement mutés sur l'Endogline (29 soit 82.8%), 4 patients (11.4%) étaient mutés sur ALK1 et 2 patients (5.7%) n'étaient pas mutés. Huit patients (22.8%) avaient des antécédents neurologiques avant la découverte de leur MAVP sur le scanner initial (2 d'antécédents d'AIT, 2 AVC et 4 abcès cérébraux) (tableau 13).

Variable	Patients (n=35)
Sexe (H/F)	11/24
Age moyen (ans)	48
Mutation ENG n (%)	29 (82.8%)
Mutation ALK1 n (%)	4 (11.4%)
Non muté n (%)	2 (5.7%)
Antécédent AIT*	2 (5.7%)
Antécédent AVC*	2 (5.7%)
Antécédent abcès cérébral*	4 (11.4%)

*Avant le 1^{er} scanner

Tableau 13 : Caractéristiques des patients avec 2 scanners thoraciques à au moins 5 ans d'intervalle.

Ces 35 patients révélaient un total de **149** MAVP, dont les caractéristiques sont résumées dans la figure 18 : 27 MAVP précédemment embolisées (18%), 40 MAVP simples (26.8%) 11 MAVP complexes (7.3%) 40 micro MAVP (26.8%) et 11 MAVP multiples (20.8%).

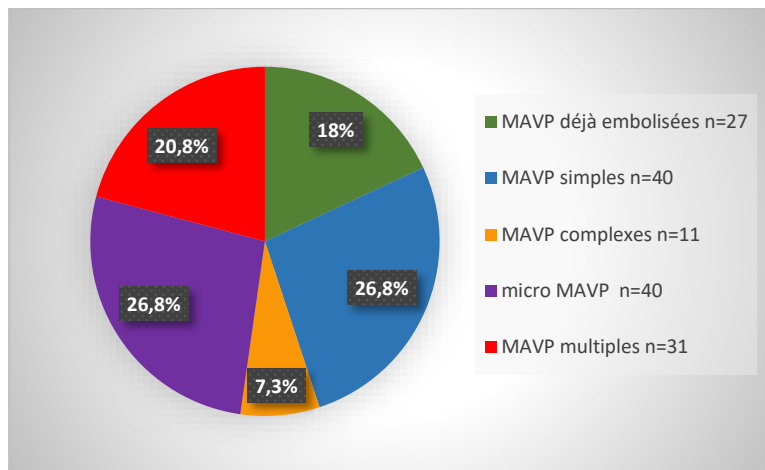


Figure 18 : Caractéristiques des MAVP au 1^{er} scanner chez les patients avec 2 scanners à au moins 5 ans d'intervalle.

G. Evolution des MAVP

Sur les 149 MAVP, 78 avaient les critères d'embolisation, et 45 (57.6%) ont été embolisées. Six MAVP déjà embolisées précédemment ont été ré-embolisées (60%), 29 sur les 40 simples (72.5%), 8 sur les 11 complexes (72.7%). Certaines MAVP n'ont pas été embolisées car le diamètre de leurs artères afférentes était trop petit d'autres à cause du refus des patients. Deux micro MAVP (qui n'avaient pas les critères pour être embolisées) ont été toutefois embolisées.

Durant le suivi à 5 puis 10 ans, on constate que :

- Les MAVP embolisées avant leur premier scanner disponible se reperforment peu (10/27). Parmi les 29 MAVP simples embolisées, 13 se recanalisent 44.8%, 4 à 5 ans, 7 entre 5 et 10 ans et 2 à 10 ans. Les MAVP complexes se recanalisent le plus (8/8 soit 100 %) à 10 ans. Les 2 micro MAVP embolisées ne se reperforment pas à 10 ans.
- Parmi les MAVP non embolisées, (n= 104) nous avons observé une augmentation en taille de 2 micro MAVP, mais insuffisante pour justifier une embolisation.
- Aucune MAVP multiples n'a évolué pour atteindre des critères d'embolisation à 10 ans.
- Un seul patient a présenté une nouvelle MAVP.
- Une MAVP a dû être traitée chirurgicalement car échec technique de l'embolisation.

Complications des embolisations

Parmi les 35 patients, au cours d'un suivi moyen de 8 ans, nous avons relevé 7 complications neurologiques chez 6 patients : 4 AVC, 2 abcès, 1 AIT. A noter qu'un patient a eu un AVC et un abcès cérébral. Aucun de ces patients n'a présenté de nouvelle MAVP.

DISCUSSION

Nous avons pu analyser rétrospectivement une série de 261 patients avec MRO certaine selon les critères de Curaçao et/ou la présence d'une mutation pathogène. Elle est représentative de la population des patients atteints de la MRO, avec un sex ratio à 0,77 discrètement en faveur des femmes 147 (56.32%). Cottin retrouvait un sex ratio de 1 :1.5 (102) L'âge moyen de la population à la première consultation était de 44.69 ($\pm$ 18.64) ans, en accord avec la littérature. Les patients consultaient tardivement, les épistaxis étant considérées comme un « trait familial » non inquiétant. La mise en place du plan Maladies Rares et les campagnes d'information devraient permettre un accès plus précoce aux consultations dédiées. L'âge de début des épistaxis, le plus souvent vers l'adolescence, est significativement ($p=0,02$) plus bas chez les patients porteurs de MAVP. Cela n'est pas décrit dans la littérature. Les caractéristiques génétiques de notre cohorte sont conformes aux publications avec une majorité de patients, 88,5% mutés sur les 2 gènes principaux impliqués dans la MRO. La répartition est quasi égale entre les mutations sur l'endogline, 46% et celles sur ALK1 42,5%. Deux patients étaient mutés SMAD4, et un patient muté RAS1 (72) (63).

Nous retrouvons l'association connue entre mutation sur l'Endogline et présence de MAVP. En revanche, nous n'avons pas constaté la tendance migraineuse des porteurs de MAVP ($p=0.29$) plusieurs fois notée dans la littérature (74,103). Le caractère rétrospectif du recueil des données explique probablement cette différence. La plupart des patients avec une MAVP n'ont pas de retentissement respiratoire comme le souligne Karlsson et al (47). La saturation en oxygène n'a pu être recueillie pour étayer cette conclusion. En effet, la dyspnée n'est pas discriminante pour orienter vers un shunt pulmonaire. L'anémie, très fréquente chez ces patients est la première cause d'asthénie et de dyspnée d'effort. La fréquence publiée des MAV viscérales dans la MRO dans la littérature est extrêmement variable. Deux éléments pour l'expliquer : d'une part le profil génétique des cohortes dépend de la présence de foyers fondateurs de proximité ou de l'orientation de l'unité médicale d'accueil (plutôt pneumologiques ou neurologiques), d'autre part les moyens mis en œuvre pour détecter des anomalies vasculaires : ceci est particulièrement vrai pour les MAV hépatiques plus souvent identifiées par un scanner que par l'échographie. Toutefois, les recommandations du PNDS et de la communauté internationale ne retiennent pas le scanner pour le dépistage. Notre série se caractérise ainsi : 36,4% des MAVP, 35 % de MAV hépatiques, 12.5% de MAV neurologiques, 55% de télangiectasies digestives. Aucune MAV médullaire n'a été notée. Nous constatons une association entre MAVP et MAV neurologique et

mutation ENG et MAV neurologique, comme le soulignent certaines études de corrélation génotype-phénotypes (48,49,104). L'analyse des antécédents neurologiques retrouve le lien significatif connu entre AVC et abcès cérébral (90): ainsi, nos patients porteurs de MAVP avaient des antécédents neurologiques, parfois avant la découverte de leurs MAVP pulmonaires : 13.6% avaient des antécédents d'AVC et 5 patients soit 5.2% des antécédents d'abcès cérébraux ($p=0,001$). La différence n'est en revanche pas significative pour les antécédents d'AIT, $p=0,02$. Dans la littérature, la prévalence des antécédents neurologiques varie de 10 à 19% pour les AIT, 10 à 30% pour des antécédents d'AVC, et 10% pour les antécédents d'abcès (105,106). Les patients atteints de MRO ont une incidence d'abcès cérébraux plus élevée que dans la population générale, bien que ce taux ne soit pas clairement établi. Souvent les pathogènes sont des germes anaérobies, possiblement d'origine dentaire, ce qui suggèrent une antibioprophylaxie pour ces patients. Dans l'étude de Dupuis Girod et al comme dans la nôtre, aucun patient sans MAVP n'avait d'abcès cérébraux (31). Nous avons observé 12 patients (4.5%) avec une infection sévère (hors abcès cérébral) dont 4 ostéo-articulaires principalement à *staphylococcus aureus*. Les infections sévères en dehors des abcès cérébraux étaient aussi fréquentes dans les 2 groupes. Cela souligne l'implication particulière des MAVP dans l'émergence des abcès cérébraux (107). Toutefois, Aagaard et al observaient plus d'infections ostéo-articulaires chez les patients MRO porteurs de MAVP par rapport à un groupe contrôle. Dupuis Girod notait une corrélation entre la durée moyenne des épistaxis et les infections extra cérébrales. Elle évoquait une colonisation nasale fréquente à *staphylococcus aureus* responsable d'une possible dissémination hématogène lors d'épistaxis prolongées (31). Cependant, Aagaard, n'avait relevé aucune hospitalisation pour épistaxis prolongée chez ses patients avec une infection ostéo-articulaire.

Ce risque infectieux conduit à proposer une antibioprophylaxie avant les procédures à risque chez les patients avec MAVP. Bien que l'embolisation soit une procédure « propre », la plupart des équipes françaises prescrivent une antibioprophylaxie avant les gestes d'embolisation (79). Une étude prospective contrôlée pourrait répondre à cette question.

La durée moyenne de suivi entre la première et la dernière consultation était de 4.55 ans (± 5.04). Le suivi radiologique moyen, c'est-à-dire l'intervalle entre le premier et le dernier scanner disponible était de 4.45 ± 5.85 ans.

A. Prévalence des MAVP

Quatre-vingt-quinze patients avaient des MAVP au diagnostic soit 36.4%. Nos résultats concordent avec les données de la littérature qui estime prévalence de 30-50% (10,73,75). Il est décrit que 10 à 50% des patients atteints de MRO développeront des MAVP durant leurs vies (29,63,108). Cottin estime la prévalence des MAVP à 33% dans la 5^{ème} décennie. Avec un âge moyen de 43,8 ans, notre cohorte rejoint ces données. Dans l'étude d'Andersen et al; l'âge moyen des 136 patients avec des MAVP était de 46.5 ans avec des valeurs extrêmes allant de 11 à 79 ans (109). En effet, les MAVP existent chez les nourrissons et les enfants. Nous avons des âges extrêmes allant de 2 à 79 ans.

B. Dépistage de MAVP

Malgré les recommandations, nous utilisons habituellement le scanner thoracique non injecté faible dosimétrie pour le dépistage des MAVP (82). En effet, le manque de disponibilité de l'échographie cardiaque de contraste et de son caractère opérateur- dépendant rendent difficiles sa prescription exclusive. D'ailleurs les recommandations précisent que le scanner thoracique est une option satisfaisante dans les cas où les centres de compétences ne posséderaient pas d'échographiste entraîné (79). Notre étude confirme un taux de faux négatifs non négligeables de 5,2%. Lors d'une enquête non publiée réalisée à l'aide des experts Français, sur les modalités de prise en charge des MAVP, 40% des experts déclarent avoir déjà vu une échographie de constats négative alors qu'il existait une authentique MAVP sur le scanner thoracique. V Gent et al dans son étude avait noté 2 faux négatifs (110). En général, un examen de dépistage à défaut d'être parfait c'est-à-dire sensible et spécifique, se doit d'être le plus sensible possible et sans danger. L'échographie cardiaque de contraste est certes un examen non irradiant mais sa sensibilité reste très opérateur dépendant. Par ailleurs, la présence d'un FOP n'est pas exceptionnelle. Dans notre série, 11 patients (7%) avaient un FOP à l'échographie rendant obligatoire la réalisation du scanner thoracique.

Les recommandations internationales recommandent un scanner thoracique pour confirmer tous les shunts dépistés par l'échographie afin d'évaluer l'indication d'un traitement par embolisation. Nos 261 patients ont tous eu au moins un scanner de dépistage.

Si ce scanner est négatif, un scanner de contrôle à 5 ans est recommandé afin de détecter de nouvelles MAVP (79). Dans notre étude, la durée de suivi moyenne entre 2 scanners (le plus ancien et le plus récent) était de 4.45 ans. Ce suivi prolongé nous a permis le calcul de l'incidence des nouvelles MAVP.

C. Typologie des MAVP

Les 302 MAVP analysées étaient par ordre de fréquence des microMAV (36%), simples (34%), multiples (17,8%), complexes (12%). Quarante-quatre étaient déjà embolisées. Cette répartition pour les MAVP complexes est en accord avec la littérature, qui estiment que les MAVP complexes représentent 13-20% des cas (72,111).

En revanche, la fréquence des MAVP simples est nettement inférieure à la littérature, 34% versus entre 80-90 %. Ceci s'explique par les profils microMAV et MAVP multiples que nous avons isolés. En effet, la relecture sur des appareils performants des scanners a permis de dépister très fréquemment de petites MAVP millimétriques que nous avons colligées. Antérieurement, beaucoup de ces scanners auraient été considéré comme sans MAVP. Ainsi le pourcentage de MAVP simples augmenterait mécaniquement. Le profil dit MAVP diffuses n'a pas été identifié car il associe imagerie et saturation O₂. L'absence du paramètre saturation n'a pas rendu possible cette analyse. Les patients connus pour une hypoxie liée aux MAVP diffuses sont rares et évalué par le médecin responsable de notre centre à 3. Faughnan et al en 2000 parlaient de 16 patients (dont 12 patients atteints de MRO) présentant des MAVP diffuses sur 351 (ce qui représentait 4.5%). (112). Ces MAVP ont un mauvais pronostic et seraient pourvoyeuses de plus de complications neurologiques (82). L'embolisation améliore les complications neurologiques mais n'améliore pas l'hypoxie. L'antibioprophylaxie est une bonne indication dans cette situation.

D. Incidence des MAVP au cours du temps

Dans notre étude, nous notons un taux d'incidence des MAVP de 21.3 pour 1000 patients années en 10 ans. Sur le suivi moyen de 4.35 ± 5.08 ans, le taux moyen de nouvelles MAVP détectées était de 1.66%/patient-année. Ce chiffre 2 fois plus élevé que ceux de Brinjiki qui calcule un taux de 0.7 %/patient-année avec un suivi moyen de 7.9 ans. En revanche, le temps médian d'apparition des nouvelles MAVP était identique au nôtre (6 ans). D'autres auteurs ont confirmé

des taux très faibles (113). On note toutefois que le génotype de la population influence le risque de MAVP. Brinjiki retrouve seulement 18.6% de mutations sur l'Endogline versus 27.7% dans notre cohorte. Cette surreprésentation des mutations Endogline dans notre série participe peut-être à ce taux plus élevé. Par ailleurs, alors que l'auteur n'a dû emboliser qu'une seule MAVP nouvellement diagnostiquée au cours du suivi de sa cohorte, nous avons détecté 3 MAVP embolisables (114). Le délai d'apparition de ces nouvelles MAVP, 6 ans en moyenne, incite à proposer un espacement des contrôles au delà des 5 ans préconisés.

Curieusement, dans l'enquête de J.F.B Chick, 60% des experts participants déclaraient ne jamais avoir vu une échographie devenir positive au cours du suivi alors qu'elle était négative au dépistage (101). Dans notre enquête française, non publiée, 13 experts français sur 29 ont vu des MAVP apparaître au cours du suivi (46.4%) alors que 12 personnes (42.9%) n'en ont jamais vu. Notre étude nous permet formellement de dire que de nouvelles MAVP peuvent apparaître au cours du suivi. Dans l'étude de JFB Chick, 52% des médecins rapportent n'avoir jamais vu un patient développer des MAVP avec un scanner initial complètement négatif alors que 19% au contraire, disent en avoir déjà.

Il apparaît intéressant de constater que sur nos 18 MAVP incidentes 4 avaient les critères d'embolisation (22,2%). La plupart des auteurs constatent des taux de MAVP embolisables plus faibles (7% pour Ryan (115)). En effet, l'enjeu du dépistage est de pouvoir traiter préventivement les MAVP essentiellement afin de limiter le risque neurologique. Il n'existe pas de différence significative de l'incidence des MAVP selon la présence ou non d'une MAVP sur le scanner initial. On ne peut pas proposer de « profils à risque ». Il conviendrait peut-être d'être plus vigilant chez les patients mutés sur l'endogline (14/18 MAVP incidentes sont survenus chez 9 patients mutés ENG).

E. Evolution des MAVP

Outre le dépistage de nouvelles MAVP, la surveillance scannographique permet d'observer l'évolution des MAVP non embolisables au dépistage. Dans notre série, 6/161 soit 3,7% des MAVP non embolisables initialement ont grossi pendant leur surveillance. Ryan et al, avait observé dans son étude, l'évolution d'une 3 MAVP parmi les 41 MAVP non traitées (7.3%), en 10.7 ans de suivi (115). Ce taux est inférieur à celui de Vorselaars et al, qui, dans une étude rétrospective, a suivi 200 patients MRO par échographie de contraste.

Sur une période de 5 ans, il note que les patients sans shunt initial ou un shunt de grade 1, ont majoré leur shunt respectivement dans 25% et 17% des cas (90).

Pollak et al en 2006, avait montré que sur 97 MAVP non embolisées, une augmentation en taille survenait chez 28 patients, soit une croissance de 19% à environ 3 ans (90). Magger et al, reportaient que les petites MAVP non traitées grossissaient chez les patients qui avaient eu précédemment une embolisation de leurs MAVP plus grosses (116).

E.1. Efficience de l'embolisation

Le taux de succès global des embolisations des MAVP initiales était de 60.6% sur un suivi moyen de 4.45 ($\pm$ 5.85) ans. Si l'on exclut les MAVP embolisées avant leur prise en charge au CHU, le taux de succès était de 60%, avec un échec partiel pour 14 MAVP soit 11.2% et un échec total pour 36 soit 28.3%. Les 44 MAVP déjà embolisées sont restées stables pour 61% d'entre elles. Comme attendu, les embolisations des MAVP simples ont un taux de succès nettement plus important, 68.4% que les MAVP complexes, 36%. Ces résultats sont difficiles à comparer car l'efficience des embolisations est décrite entre 2 et 98% (117) (113,118,119) (Tableau 14).

L'étude des MAVP pour lesquelles le suivi a été prolongé (sous-groupe du groupe 2) note que les MAVP réembolisées se recanalisent peu de même que les MAVP simples (44.8%).

Ces résultats sont concordants avec la littérature. En effet, l'étude d'Andersen en 2019, rapporte le suivi sur 20 ans de 322 MAVP embolisées. Un scanner tous les 2 à 5 ans était effectué (plus rapproché si grossesse ou adolescents). Le taux de succès de l'embolisation était de 77%. Le taux de re-embolisation était de 9.3% (estimé en général entre 5 et 20%). Aucune MAVP traitée avec ballons détachables n'a été réembolisée. Les MAVP les plus reprises étaient les complexes et les MAVP avec un diamètre de l'artère afférente >6mm. Les dispositifs de type (amplazers vasculaires) apparaissaient être le meilleur choix pour éviter les reperméabilisations (120).

En revanche, les MAVP complexes se sont reperméabilisées à 100% en 5 ans. Ce taux concorde d'avantage avec la littérature, où en effet, Hundt et al, confirmait que les MAVP complexes étaient les plus difficiles à prendre en charge. C'est ainsi que son équipe en 2012 avait proposé de traiter 11 MAVP complexes en embolisant le sac veineux avec des bobines détachables puis embolisation de l'artère afférente avec des amplazers vasculaires de type 4. Un scanner avait été réalisé à 6-12 mois après la procédure puis tous les 3 ans pour le suivi.

Sur les 8 patients qui ont pu être suivis, le taux de succès de ce traitement était de 70% avec réduction de la veine de drainage d'environ 62% (111). Nous n'avons pas analysé les raisons de l'échec des embolisations. Dans la littérature, ils sont principalement de 2 types : recanalisation et reperfusion.

On parle de recanalisation lorsque, sur un vaisseau embolisé, il existe un passage de produit de contraste à travers le dispositif sur le scanner injecté ; tandis que la reperfusion est le développement de collatérales au-delà du niveau de l'embolisation, par exemple des collatérales artère pulmonaire à artère pulmonaire autour de l'occlusion (71,121)(63).

Les facteurs de risque proposés de reperfusion sont plutôt un large diamètre des artères, le type de MAVP (plutôt complexes) et l'embolisation à plus de 1 cm du sac (118,119). Ainsi, il est conseillé une embolisation qui doit être la plus distale possible et aussi proche que possible du sac anévrysmal afin de préserver au maximum le poumon sain. A priori les plug permettraient moins de risque de persistance que les coils, bien qu'une étude n'ait pas montré de différence (94). Pollak et al ont étudié les résultats à long terme de l'embolisation avec un scanner à 1 an et à 5 ans de 154 patients embolisés : 11 MAVP sur les 144 suivies se sont reperméabilisées (persistance ou reperfusion), ce qui représentait 8% des MAVP traitées (121).

Catherine S. Woodward en 2013, a évalué les modèles de persistance après les embolisations. En effet, les ré embolisations de MAVP auront un meilleur succès secondaire lorsque l'échec primaire a été dû à une recanalisation plutôt que lorsque qu'il est dû à une reperfusion par un vaisseau adjacent (122).

Gamondès et al, ont proposé la possibilité de mesurer la veine de drainage par scanner comme facteur prédictif d'une reperméabilisation. En effet, un diamètre de la veine drainante de 2,5 mm ou plus sur une TDM non injecté serait un facteur prédictif fort de la reperfusion (123).

Le tabac (>20PA) est évoqué comme une cause de reperméabilisation des MAVP embolisées : chez 10 patients fumeurs >20 PA, persistance du flux de la MAVP dans 50% des cas versus 10% pour les fumeurs <20PA et 5% si non fumeur (5%). Le tabac est un trigger pour endommager les cellules endothéliales et favoriser le remodelage vasculaire déjà exacerbé par l'inflammation présente au contact des MAVP (influx de macrophages) (124).

E.2. Complications des embolisations

Les complications des embolisations sont rares dans notre série. Une patiente a eu un AIT post procédure, rapidement résolutif évoquant un embol gazeux. Un patient a eu un infarctus pulmonaire symptomatique. Le recueil rétrospectif sous-estime probablement les douleurs post embolisations. Aucune migration de matériel n'a été notée.

AUTEURS	ANNEE	MAVP EMBOLISEES	SUIVI (ANS)	RECANALISATION	PARTICULARITES
Pollak	2006	144	2.9 ans	64% (7/11)	
Remy	2006	64	2-21 ans	75% (12/16)	
Woodward	2013	53	1 an	91% (48/53)	Pas de diffuses
Babaker	2015	37	3.4	5.4% (2/37)	
Belanger	2016	82	1 an	91% (39/43)	Pas de complexes
Andersen	2019	322	3 ans	9.3% (30/322)	
Notre étude	2019	85	4.45	40% (34/85)	

Tableau 14 : Comparaison des taux de recanalisation entre la littérature et notre étude.

F. MAVP non traitées

Sur les 164 MAVP non embolisées, seulement 9 MAVP ont évoluées en taille en 10 ans soit 5.4%. Aucune des MAVP multiples n'a évolué. Pour Pollak : 40% des patients avec MAVP reperméabilisées avaient aussi une croissance de leurs MAVP non embolisables. L'augmentation de taille des artères afférentes des 97 MAVP trop petites initialement pour être embolisées est apparue chez 28 patients (19%) en 36 mois, dont 50% des patients étaient asymptomatiques. Pollak suggère un suivi par scanner à 3 ans après embolisation car sur un scanner à 5 ans, la moitié des patients avaient déjà eu des accidents liés à leur MAVP (121).

Durant l'étude de Vorselaars, 12% des patients avec des MAVP non embolisables au dépistage ont bénéficié d'une embolisation durant le suivi (81).

Dans notre étude, au contraire, les micro MAVP et MAVP multiples non embolisées n'ont pas évoluées. Nos patients n'ont pas eu plus de complications neurologiques durant le suivi.

A notre connaissance, 2 études ont observé spécifiquement les petites MAVP non embolisables : Dans l'étude de DJ Ryan, 163 scanners thoraciques de 66 patients ont été relus, seulement un patient a eu une progression significative de sa MAVP en 10 ans de suivi, nécessitant une embolisation. Concernant les petites MAVP, 1 patient sur 13 soit 7.7% a eu une augmentation de sa MAVP, pour les microscopiques, 2 patients sur 28, 7% ont développé des petites MAVP asymptomatiques, qui n'avaient pas les critères pour une embolisation. Aucune MAVP macroscopique n'a été identifiée sur un suivi de 5 ans. Cela confirme que les petites et MAVP microscopiques évoluent lentement (plusieurs années) et ainsi le suivi de ces MAVP pourrait se faire plutôt à 5 ans voire à 10 ans. Ceci permettrait de diminuer l'exposition aux radiations ionisantes (115).

L'étude récente de Nicole Curnes et al, 2019, confirme cette hypothèse. Elle montre sur l'analyse de 21 patients avec 88 PAVM non traitées, qu'il n'y avait pas de différence significative entre les tailles des MAVP sur un suivi moyen de 8.4 ans.

Les MAVP présent étaient les petites MAVP (diamètres moyen de 1.4mm) (125) (tableau 15).

G. Complications neurologiques au cours du suivi

Dans notre expérience, pour la moitié des patients, les complications neurologiques étaient présentes avant leurs prises en charge. Une fois la MAVP embolisée, il n'y a pas de différence significative dans l'incidence des complications neurologiques entre les patients avec et sans MAVP, y compris une fois ajusté en analyse multivariée sur la taille de la MAVP, le nombre et l'âge. Ces résultats sont corroborés par l'étude de Schovlin. Elle a montré que l'embolisation à un âge médian de 45 ans a réduit le taux d'AVC ischémique de manière significative ($p=0.028$) (11). Ainsi, une fois les patients pris en charge, l'incidence des complications diminuent de façon drastique voire disparaît (126) (127) (11) (10).

Cependant, les travaux de Shovlin ont fait changer les pratiques avec notamment une attitude plus agressive envers les petites MAVP notamment inférieures à 3mm.

Le cut off de 3 mm (comme le recommandent encore les guidelines internationales) a été proposé car il a été montré une forte association entre le diamètre de l'artère afférente >3 mm et des complications neurologiques (79). En effet, en 1992, Rosenblatt et al. de Yale a décrit 17 patients présentant chacun une seule MAVP dominant; huit d'entre eux présentaient des séquelles d'AVC sur l'IRM cérébrale ; quatre ont eu un AVC cliniquement évident. Dans ces quatre cas, l'artère afférente mesurait entre 2,9 à 4,5 mm. Ainsi est née la « règle des 3 mm ».

Toutefois, il a été montré que le risque d'AVC ou d'abcès ne peut pas être prédit par la présence de symptômes respiratoires ou la sévérité de la MAVP. Shovlin écrit que les risques d'AVC/abcès sont indépendants de la gravité des MAVP, ainsi des cas d'AVC et abcès ont été rapportés chez des patients dont l'artère afférente ne dépassait pas 3 mm et il a été démontré que l'embolisation paradoxale est indépendante du diamètre de l'artère afférente. De plus, des AVC et abcès sont survenus chez certains patients malgré une embolisation antérieure. Ces patients avaient de petites MAVP non traitables (diamètre de l'artère afférente entre 2-3 mm) en plus des MAVP qui ont été embolisées. A noter toutefois que les autres facteurs de risque d'AVC (cardiovasculaire, dyslipidémie, arythmie...) n'ont pas été décrits dans cette étude et pourrait comporter un biais.

Depuis cette étude, ainsi que d'autres qui ont confirmé ces constatations, et également avec les progrès techniques de l'embolisation, l'attitude actuelle est de traiter les MAVP inférieures à 3 mm voire 2 mm et même moins. (73) (106) (64) (128) (129) (130) (131).

Cette question fait également appel à une certaine variabilité inter centre et expérience notamment des radiologues interventionnels. En France, selon une enquête non publiée, la moitié des médecins, traitent les artères <3 mm et 89.3% ne traitent pas les artères inférieures à 2 mm. A noter que le PNDIS de 2018 ne parle pas de la taille de l'artère pour la vaso-occlusion (132).

A l'inverse, Chinet et Ryan ont montré que l'évolution des petites MAVP se compte en années, il serait acceptable d'espacer leur suivi à 10 ans et de rapprocher ce suivi dans des périodes de la vie particulière telles que durant la grossesse, puberté. Cela sera probablement confirmé dans les études futures.

Ces exemples soulèvent d'importantes questions sur les pratiques actuelles en matière de gestion des patients atteints de MRO et de MAVP et soulignent le besoin de données supplémentaires pour évaluer les hétérogénéités des pratiques et pour guider les futures études.

La vaso-occlusion, lorsqu'elle est techniquement possible doit être réalisée, mais il reste des interrogations concernant les MAVP diffuses et les MAVP microscopiques, qui seront probablement éclairées grâce aux études futures avec plusieurs années de reculs de traitement.

H. Problématique du suivi

Nos résultats tendent à proposer un espacement des contrôles scanographiques du fait de la faible incidence des MAVP, de leur faible évolutivité et d'un risque neurologique secondaire limité.

Dans notre enquête non publiée auprès des centres experts de la MRO, les attitudes diffèrent : l'âge du patient est important dans la mesure où l'on suppose une pénétrance de plus en plus complète au cours du temps. Toutefois même lorsque le patient a bénéficié de 2 scanners voire 3 stables à 5 ans, le contrôle scanographique tous les 5 ans est proposé (15 ans). Certains pensent toutefois qu'un scanner à 10 ans est possible. Certains préconisent une échographie à 5 ans. Dans l'étude mondiale de JFB Chick 52% des médecins interrogés faisaient un scanner à 5 ans, 19% à 10 ans.

Etude de suivi des MAVP non embolisables	Année	Suivi (ans)	Prévalence des MAVP	Nombre de MAVP non embolisables	Nombre de MAVP qui ont évolué	Nombre de MAVP embolisées
DJ Ryan et al	2016	10.7	55/168 (32.7%)	23/55 (42%)	1/13 (7.7%)	1
N R Curnes et al	2019	8.4	-	88	aucune	aucune
Notre étude	2019	10	95/261 (36.4%)	164	9	0

Tableau 15 : Synthèse des 2 principales études récentes concernant l'étude des MAVP non traitables par embolisation en comparaison avec notre étude (115,125).

Risque des radiations ionisantes et des scanners répétés est à prendre en compte

Smith-Bindman et al ont étudié les risques liés aux radiations cumulées et notamment les risques de cancer. La dose effective de radiation cumulée délivrée durant des scanners répétés augmente les risques notamment chez les enfants. Parmi des femmes de 20 ans ayant des scanners pour éliminer une embolie pulmonaire, l'estimation a trouvé 1 cancer sur 330 femmes résultant de l'exposition aux radiations (133).

Mathew et al a étudié l'incidence de cancers chez 680211 patients exposés au scanner thoracique dans l'enfance et l'adolescence : il observe un sur risque de 24% chez les patients exposés comparés aux non exposés sur un suivi de 9.5 ans (134).

Enfin, l'étude de Kate Hanneman a montré que 246 patients avec MRO soumis à 3309 embolisations, sont exposés à une dose cumulée moyenne de 51.7mSv. Une dose cumulative >100 mSv a été constatée chez 26 patients. Les procédures interventionnelles et le scanner contribuent le plus aux doses efficaces cumulatives de radiation avec 51% et 46% respectivement. La stratégie de réduction de dose propose actuellement le scanner « low dose »(135) . DJ Ryan rappelait que si l'on respecte les recommandations actuelles d'un scanner tous les 5 ans chaque patient devrait passer 12 scanners dans leur vie. Pour un patient qui commencerait son suivi à l'âge de 20 ans et le finirait à 80 ans, les radiations ionisantes cumulées seraient de 21.7 mSv.

Il est important de signaler en outre, que les patients atteints de MRO ne se limite pas à un scanner pour dépister les malformations pulmonaires. En effet, il s'agit d'une maladie multisystémique avec malformations également hépatique, digestives, cérébrales médullaire...où chacune nécessite parfois des radiations ionisantes.

Une première possibilité pour l'intervalle de temps optimum entre les évaluations pour les patients avec MAVP (shunt à l'échographie ou des MAVP au scanner thoracique) pourrait être déterminée en fonction de l'âge du patient, du génotype, du grade de l'échographie, des caractéristiques des MAVP sur le scanner ainsi que des précédentes embolisations (84).

On pourrait imaginer une classification ou sous population où le suivi se ferait en fonction des patients eux-mêmes et en fonctions de leurs MAVP.

I. Les limites de l'étude

Tout d'abord, le caractère rétrospectif impacte la qualité des données, leur fiabilité et majore les données manquantes. La lecture des scanners n'a été faite que par un seul radiologue. Notre étude mono centrique ne reflète seulement que les compétences locales.

Par ailleurs, nous pouvons noter 4 limites concernant :

Les patients :

Etant donné que les enfants ne réalisent en général pas de scanner thoracique avant la puberté, nous n'avions que peu d'enfants dans notre échantillon, nous ne pouvons par conséquent conclure sur la prise en charge des MAVP chez les enfants.

Définitions des MAVP

Nous n'avons pu prendre les définitions de MAVP diffuses, telles que décrites dans la littérature. Nos conclusions ne sont donc pas données pour ce type particulier de MAVP.

Complications neurologiques

Les autres facteurs de risques conventionnels (hypertension, diabète, tabac) n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, cela peut constituer un biais. En effet, bien qu'il n'y ait pas de différence concernant les risques de survenue d'un évènement neurologique en fonction de la présence d'une MAVP, ces autres facteurs de risques pourraient être pris en comptes dans les prochaines études.

Les examens de dépistage

L'échographie cardiaque de contraste n'a pas pu être évaluée car elle n'est pas réalisée chez tous les patients, comme le préconise les recommandations. Le suivi moyen dans notre étude était de 4.45 ans. Il conviendrait de réaliser un suivi plus prolongé dans les études ultérieures.

Concernant les dates d'apparition des MAVP. Les dates exactes n'étaient pas connues pour tous les patients. En effet, l'intervalle de temps entre les scanners de suivi sont variables selon les patients et hétérogènes. A défaut il était noté la dernière date pour laquelle le patient était connu sans MAVP ainsi que la date du scanner avec la découverte de la MAVP incidente.

J. Points forts de l'étude

Les points forts de notre étude sont :

- La taille de l'échantillon relativement importante, permettant de comparer notre cohorte à celles de la littérature.
- La durée du suivi (en moyenne de 4,45 ans dans notre étude) permettant un recul d'environ 5 ans, intervalle recommandé pour la surveillance de l'apparition des MAVP.
- L'expertise de l'analyse radiologique.

CONCLUSION

Nous avons montré que la prévalence et l'incidence des MAVP pulmonaires dans notre cohorte de 261 patients suivis en moyenne 4,45 ans sont de 36,4% de 1,6%/patient-année respectivement. Faibles mais non négligeables, elles confirment la nécessité d'un suivi régulier. Toutefois la fréquence des contrôles actuellement recommandée tous les 5 ans pourrait être espacée. Une étude prospective permettrait de préciser l'intervalle optimal afin de limiter l'exposition aux radiations ionisantes tout en maintenant l'objectif d'embolisation des MAVP. Ce travail a permis par ailleurs une analyse des pratiques et suggère de relancer plus fréquemment les patients pour leur suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdalla SA. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *Journal of Medical Genetics*. 17 juin 2005;43(2):97-110.
2. Westermann CJJ, Rosina AF, de Vries V, Coteau PA de. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: A family screening. *American Journal of Medical Genetics*. 1 févr 2003;116A(4):324-8.
3. Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul*. sept 1989;44(1):3-22.
4. Lesca G, Genin E, Blachier C, Olivieri C, Coulet F, Brunet G, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: evidence for regional founder effects of ACVRL1 mutations in French and Italian patients. *Eur J Hum Genet*. juin 2008;16(6):742-9.
5. Plauchu H, Dupuis-Girod S. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Prat*. 20 sept 2009;59(7):899-903.
6. McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>
7. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*. avr 2010;120(4):838-43.
8. Loaëc M, Morinière S, Hitier M, Ferrant O, Plauchu H, Babin E. Psychosocial quality of life in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients. *Rhinology*. juin 2011;49(2):164-7.
9. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Fargeton A-E, Roux A, Bréant V, et al. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 06 2016;316(9):934-42.
10. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax*. 1 août 1999;54(8):714-29.
11. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 1 mars 2008;63(3):259-66.
12. Cottin V, Gamondes D, Schuller A, Coudurier M, Dupuis-Girod S, Tronc F, et al. Near-fatal haemorrhage from pulmonary arteriovenous malformation in HHT with increased cardiac output. *European Respiratory Review*. 1 sept 2009;18(113):190-2.
13. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, Horn EM, Knowles JA, Marchuk DA, et al. Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *European Respiratory Journal*. mars 2004;23(3):373-7.

14. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med.* sept 2004;25(5):348-55.
15. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Sabbà C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* nov 2006;26(9):1040-6.
16. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Journal of Hepatology.* mars 2007;46(3):499-507.
17. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin J-C, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA.* 7 mars 2012;307(9):948-55.
18. Brinjikji W, Iyer VN, Yamaki V, Lanzino G, Cloft HJ, Thielen KR, et al. Neurovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Consecutive Series of 376 Patients during 15 Years. *American Journal of Neuroradiology.* 1 août 2016;37(8):1479-86.
19. Hosman AE, de Gussem EM, Balemans WAF, Gauthier A, Westermann CJJ, Snijder RJ, et al. Screening children for pulmonary arteriovenous malformations: Evaluation of 18 years of experience. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(9):1206-11.
20. Al-Shahi R. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain.* 1 oct 2001;124(10):1900-26.
21. Woodall MN, McGettigan M, Figueroa R, Gossage JR, Alleyne CH. Cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* janv 2014;120(1):87-92.
22. Brinjikji W, Iyer VN, Lanzino G, Thielen KR, Wood CP. Natural history of brain capillary vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. *J Neurointerv Surg.* janv 2017;9(1):26-8.
23. Poisson A, Vasdev A, Brunelle F, Plauchu H, Dupuis-Girod S, French Italian HHT network. Acute paraplegia due to spinal arteriovenous fistula in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Pediatr.* févr 2009;168(2):135-9.
24. Cottin V. Manifestations vasculaires pulmonaires de la maladie de Rendu Osler. 2006;
25. Plauchu H, Bideau A. Épidémiologie et constitution d'un registre de population à propos d'une concentration géographique d'une maladie héréditaire rare. *Population (French Edition).* juill 1984;39(4/5):765.
26. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 6 mars 2000;91(1):66-7.
27. Sopeña B, Pérez-Rodríguez MT, Portela D, Rivera A, Freire M, Martínez-Vázquez C. High prevalence of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *European Journal of Internal Medicine.* avr 2013;24(3):e30-4.

28. David L, Feige J-J, Bailly S. Emerging role of bone morphogenetic proteins in angiogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. juin 2009;20(3):203-12.
29. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier J-F. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration*. 2007;74(4):361-78.
30. Girerd B, Montani D, Coulet F, Sztrymf B, Yaici A, Jaïs X, et al. Clinical Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Carrying an *ACVRL1* (*ALK1*) Mutation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 avr 2010;181(8):851-61.
31. Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, Lesca G, Cottin V, Faure F, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2007;44(6):841-5.
32. Guilhem A, Malcus C, Clarivet B, Plauchu H, Dupuis-Girod S. Immunological abnormalities associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. oct 2013;274(4):351-62.
33. Aagaard KS, Kjeldsen AD, Tørring PM, Green A. Comorbidity among HHT patients and their controls in a 20 years follow-up period. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. déc 2018 [cité 7 sept 2019];13(1). Disponible sur: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0962-8>
34. Wu W, Lu C, Shen J, Zhang X, Zhang S. Paradoxical Coronary Embolisms as a Presentation of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Journal of the American College of Cardiology*. janv 2014;63(3):e5.
35. Heiberger CJ, Brown MJ, Sandhu D. Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Rare Cause of Ischemic Stroke. *Cureus*. 15 juill 2019;11(7):e5141.
36. Guilhem A, Ciudad M, Leguy-Seguin V, Nicolas B, Berthier S, Maillet T, et al. Implication des lymphocytes T angiogéniques au cours de la maladie de Rendu–Osler. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2019;40:A98-9.
37. Ashcroft GS. Bidirectional regulation of macrophage function by TGF-beta. *Microbes Infect*. déc 1999;1(15):1275-82.
38. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Laurentiis G de, Verde R, Molese V, et al. Association of Adams–Oliver syndrome with pulmonary arterio-venous malformation in the same family: A further support to the vascular hypothesis. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;136A(3):269-74.
39. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nature Genetics*. déc 1994;8(4):345-51.
40. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon S-J, et al. Mutations in the activin receptor–like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nature Genetics*. juin 1996;13(2):189-95.

41. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *The Lancet*. mars 2004;363(9412):852-9.
42. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, Berk T, Bernhardt B, Clark RD, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP–HHT syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010;152A(2):333-9.
43. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, et al. BMP9 Mutations Cause a Vascular-Anomaly Syndrome with Phenotypic Overlap with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The American Journal of Human Genetics*. sept 2013;93(3):530-7.
44. Hernandez F, Huether R, Carter L, Johnston T, Thompson J, Gossage JR, et al. Mutations in RASA1 and GDF2 identified in patients with clinical features of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genome Var*. 2015;2:15040.
45. Kroon S, Snijder RJ, Faughnan ME, Mager H-J. Systematic screening in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):260-8.
46. Lesca G, Plauchu H, Coulet F, Lefebvre S, Plessis G, Odent S, et al. Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Human Mutation*. 2004;23(4):289-99.
47. Karlsson T, Cherif H. Mutations in the ENG, ACVRL1, and SMAD4 genes and clinical manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia: experience from the Center for Osler's Disease, Uppsala University Hospital. *Ups J Med Sci*. sept 2018;123(3):153-7.
48. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou L-S, et al. Genotype–phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Mutations and manifestations*. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140A(5):463-70.
49. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette M-F, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med*. janv 2007;9(1):14-22.
50. Best DH, Vaughn C, McDonald J, Damjanovich K, Runo JR, Chibuk JM, et al. Mosaic ACVRL1 and ENG mutations in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients. *Journal of Medical Genetics*. 1 mai 2011;48(5):358-60.
51. Jonker L. TGF- β & BMP Receptors Endoglin and ALK1: Overview of their Functional Role and Status as Antiangiogenic Targets. *Microcirculation*. févr 2014;21(2):93-103.
52. Lebrin F, Goumans M-J, Jonker L, Carvalho RLC, Valdimarsdottir G, Thorikay M, et al. Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF- β /ALK1 signal transduction. *The EMBO Journal*. 13 oct 2004;23(20):4018-28.
53. Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. avr 2008;1782(4):197-228.

54. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* nov 2010;24(6):203-19.
55. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 19 mai 2011;473(7347):298-307.
56. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. [Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]. *Med Sci (Paris).* oct 2010;26(10):855-60.
57. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. [Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]. *Med Sci (Paris).* oct 2010;26(10):855-60.
58. Benzinou M, Clermont FF, Letteboer TGW, Kim J-H, Espejel S, Harradine KA, et al. Mouse and human strategies identify PTPN14 as a modifier of angiogenesis and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Nat Commun.* 10 janv 2012;3:616.
59. Harrison L, Kundra A, Jervis P. The use of thalidomide therapy for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: systematic review. *J Laryngol Otol.* oct 2018;132(10):866-71.
60. Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U, Kjeldsen AD, Mager HJ, Pagella F, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 04 2019;14(1):28.
61. Nakayama M, Nawa T, Chonan T, Endo K, Morikawa S, Bando M, et al. Prevalence of Pulmonary Arteriovenous Malformations as Estimated by Low-Dose Thoracic CT Screening. *Internal Medicine.* 2012;51(13):1677-81.
62. Rauh N, Gurley J, Saha S. Contemporary Management of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Int J Angiol.* déc 2017;26(4):205-11.
63. Contegiacomo A, del Ciello A, Rella R, Attempati N, Coppolino D, Larici AR, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. *Radiol med* [Internet]. 17 juin 2019 [cité 22 juill 2019]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01051-7>
64. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1998;158(2):643-61.
65. Esplin MS, Varner MW. Progression of pulmonary arteriovenous malformation during pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* avr 1997;52(4):248-53.
66. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ, Edwards CP, Blanker MH, Terbrugge KG, et al. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol.* mars 2014;123(3):514-20.
67. Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, Jackson JE, Hughes JM. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM.* déc 1995;88(12):879-87.

68. Latino GA, Al-Saleh S, Carpenter S, Ratjen F. The Diagnostic Yield of Rescreening for Arteriovenous Malformations in Children with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Journal of Pediatrics*. juill 2014;165(1):197-9.
69. Hosman AE, Gussem EM de, Balemans WAF, Gauthier A, Westermann CJJ, Snijder RJ, et al. Screening children for pulmonary arteriovenous malformations: Evaluation of 18 years of experience [Internet]. *Pediatric Pulmonology*. 2017 [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.23704>
70. Saboo SS, Chamorthy M, Bhalla S, Park H, Sutphin P, Kay F, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. juin 2018;8(3):325-37.
71. White RI. Pulmonary arteriovenous malformations: how do I embolize? *Tech Vasc Interv Radiol*. déc 2007;10(4):283-90.
72. Lacombe P, Lagrange C, Beauchet A, El Hajjam M, Chinnet T, Pelage J-P. Diffuse Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Chest*. avr 2009;135(4):1031-7.
73. Lacombe P, Lacout A, Marcy P-Y, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 1 sept 2013;94(9):835-48.
74. Post MC, van Gent MWF, Plokker HWM, Westermann CJJ, Kelder JC, Mager JJ, et al. Pulmonary arteriovenous malformations associated with migraine with aura. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2009;34(4):882-7.
75. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration*. 2017;94(4):315-30.
76. Stern WE, Naffziger HC. Brain abscess associated with pulmonary angiomatous malformation. *Ann Surg*. oct 1953;138(4):521-31.
77. Byrne ST, McDonald MJ, Poonnoose SI. Ten-year follow-up of a patient with Osler-Weber-Rendu syndrome and recurrent cerebral abscess secondary to pulmonary arteriovenous fistula. *Journal of Clinical Neuroscience*. août 2009;16(8):1095-6.
78. Rotenberg C, Bonay M, El Hajjam M, Blivet S, Beauchet A, Lacombe P, et al. Effect of pulmonary arteriovenous malformations on the mechanical properties of the lungs. *BMC Pulmonary Medicine* [Internet]. déc 2017 [cité 14 avr 2019];17(1). Disponible sur: <http://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-017-0411-9>
79. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geithoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. févr 2011;48(2):73-87.
80. Parra JA, Bueno J, Zarauza J, Farinas-Alvarez C, Cuesta JM, Ortiz P, et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *European Respiratory Journal*. 1 juin 2010;35(6):1279-85.

81. Vorselaars VMM, Velthuis S, Snijder RJ, Westermann CJJ, Vos JA, Mager JJ, et al. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *European Respiratory Journal*. juin 2016;47(6):1750-7.
82. Saboo SS, Chamorthy M, Bhalla S, Park H, Sutphin P, Kay F, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. juin 2018;8(3):325-37.
83. Karam C, Sellier J, Mansencal N, Fagnou C, Blivet S, Chinet T, et al. Reliability of contrast echocardiography to rule out pulmonary arteriovenous malformations and avoid CT irradiation in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Echocardiography*. janv 2015;32(1):42-8.
84. Chinet T. How to follow-up patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia and suspected pulmonary arteriovenous malformations. *European Respiratory Journal*. juin 2016;47(6):1618-21.
85. Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, Reduzzi L, Grosso M, Pongiglione G, et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr*. juin 2009;10(4):513-8.
86. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical Implications of Pulmonary Shunting on Saline Contrast Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1 mars 2015;28(3):255-63.
87. Vorselaars VMM, Velthuis S, Snijder RJ, Westermann CJJ, Vos JA, Mager JJ, et al. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1750-7.
88. Kawai T, Shimohira M, Kan H, Hashizume T, Ohta K, Kurosaka K, et al. Feasibility of time-resolved MR angiography for detecting recanalization of pulmonary arteriovenous malformations treated with embolization with platinum coils. *J Vasc Interv Radiol*. sept 2014;25(9):1339-47.
89. Abdel Aal AK, Eason J, Moawad S, Mahmoud K, Hamed BF, Massoud MO, et al. Persistent Pulmonary Arteriovenous Malformations: Percutaneous Embolotherapy. *Curr Probl Diagn Radiol*. nov 2018;47(6):428-36.
90. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. janv 2006;17(1):35-44; quiz 45.
91. Cct H, Gnc K, Sa T. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. 2012;18.
92. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2014;190(11):1217-28.
93. Ferro C, Petrocelli F, Rossi UG, Bovio G, Dahmane M, Seitun S. Vascular percutaneous transcatheter embolisation with a new device: Amplatzer vascular plug. *La radiologia medica*. mars 2007;112(2):239-51.

94. Ratnani R, Sutphin PD, Koshti V, Park H, Chamarchy M, Battaile J, et al. Retrospective Comparison of Pulmonary Arteriovenous Malformation Embolization with the Polytetrafluoroethylene-Covered Nitinol Microvascular Plug, AMPLATZER Plug, and Coils in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1 juill 2019;30(7):1089-97.
95. Chamarchy MR, Park H, Sutphin P, Kumar G, Lamus D, Saboo S, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. juin 2018;8(3):338-49.
96. Mouton W, Würsten HU, Kipfer B, Im Hof V, Triller J, Althaus U. [Therapy of pulmonary arteriovenous aneurysm]. *Helv Chir Acta*. sept 1993;60(1-2):167-70.
97. Tellapuri S, Park HS, Kalva SP. Pulmonary arteriovenous malformations. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 6 janv 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10554-018-1479-x>
98. Ratjen A, Au J, Carpenter S, John P, Ratjen F. Growth of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Pediatric Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Journal of Pediatrics*. mai 2019;208:279-81.
99. Mowers KL, Sekarski L, White AJ, Grady RM. Pulmonary arteriovenous malformations in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a longitudinal study. *Pulm Circ*. sept 2018;8(3):2045894018786696.
100. Inarejos Clemente EJ, Ratjen F, Manson DE. Utility of MDCT MIP Postprocessing Reconstruction Images in Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2016;40(3):375-9.
101. Chick JFB, Reddy SN, Pyeritz RE, Trerotola SO. A Survey of Pulmonary Arteriovenous Malformation Screening, Management, and Follow-Up in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Centers of Excellence. *CardioVascular and Interventional Radiology*. juill 2017;40(7):1003-9.
102. Cottin V, Plauchu H, Dupuis-Girod S, Cordier J-F. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: follow-up and pathophysiologic considerations. *J Vasc Interv Radiol*. juill 2007;18(7):938-9; author reply 939.
103. Post MC, Thijs V, Schonewille WJ, Budts W, Snijder RJ, Plokker HWM, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations and decrease in prevalence of migraine. *Neurology*. 24 janv 2006;66(2):202-5.
104. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. oct 2005;258(4):349-55.
105. Nishida T, Faughnan ME, Krings T, Chakinala M, Gossage JR, Young WL, et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations. *Am J Med Genet A*. nov 2012;158A(11):2829-34.

106. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med.* sept 2000;248(3):255-62.
107. Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V, Livesey JA, Angus G, Manning R, et al. Ischaemic Strokes in Patients with Pulmonary Arteriovenous Malformations and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Associations with Iron Deficiency and Platelets. Brusgaard K, éditeur. *PLoS ONE.* 19 févr 2014;9(2):e88812.
108. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* mai 2009;33(5):1186-94.
109. Andersen PE, Tørring PM, Duvnjak S, Gerke O, Nissen H, Kjeldsen AD. Pulmonary arteriovenous malformations: a radiological and clinical investigation of 136 patients with long-term follow-up. *Clinical Radiology.* nov 2018;73(11):951-7.
110. van Gent MWF, Post MC, Luermans JGLM, Snijder RJ, Westermann CJJ, Plokker HWM, et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *European Respiratory Journal.* 1 janv 2009;33(1):85-91.
111. Hundt W, Kalinowski M, Kiessling A, Heverhagen JT, Eivazi B, Werner J, et al. Novel approach to complex pulmonary arteriovenous malformation embolization using detachable coils and Amplatzer vascular plugs. *European Journal of Radiology.* 1 mai 2012;81(5):e732-8.
112. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest.* janv 2000;117(1):31-8.
113. Babaker M, Breault S, Beigelman C, Lazor R, Aebischer N, Qanadli SD. Endovascular treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14151.
114. Brinjikji W, Latino GA, Parvinian A, Gauthier A, Pantalone R, Yamaki V, et al. Diagnostic Yield of Rescreening Adults for Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [Internet]. sept 2019 [cité 30 sept 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105104431930538X>
115. Ryan DJ, O'Connor TM, Murphy MM, Brady AP. Follow-up interval for small untreated pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clinical Radiology.* mars 2017;72(3):236-41.
116. Mager JJ, Overtom TTC, Blauw H, Lammers JWJ, Westermann CJJ. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol.* mai 2004;15(5):451-6.
117. Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet P-Y, Dupuis P, Duhamel A, Remy J. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. *Radiology.* mai 2006;239(2):576-85.

118. Chamorthy MR, Park H, Sutphin P, Kumar G, Lamus D, Saboo S, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther.* juin 2018;8(3):338-49.
119. Bélanger C, Chartrand-Lefebvre C, Soulez G, Faughnan ME, Tahir MR, Giroux M-F, et al. Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) reperfusion after percutaneous embolization: Sensitivity and specificity of non-enhanced CT. *Eur J Radiol.* janv 2016;85(1):150-7.
120. Andersen PE, Duvnjak S, Gerke O, Kjeldsen AD. Long-Term Single-Center Retrospective Follow-Up After Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations Treated Over a 20-year Period: Frequency of Re-canalization with Various Embolization Materials and Clinical Outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* août 2019;42(8):1102-9.
121. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI. Clinical and Anatomic Outcomes after Embolotherapy of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* janv 2006;17:35-45.
122. Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO. Treated Pulmonary Arteriovenous Malformations: VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY. 2013;269(3):8.
123. Gamondès D, Si-Mohamed S, Cottin V, Gonidec S, Boussel L, Douek P, et al. Vein Diameter on Unenhanced Multidetector CT Predicts Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformation after Embolotherapy. *Eur Radiol.* août 2016;26(8):2723-9.
124. Haddad MM, Bendel EC, Harmsen WS, Iyer VN, Misra S. Smoking Significantly Impacts Persistence Rates in Embolized Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Radiology.* sept 2019;292(3):762-70.
125. Curnes NR, Desjardins B, Pyeritz R, Chittams J, Sienko D, Trerotola SO. Lack of Growth of Small (≤ 2 mm Feeding Artery) Untreated Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 1 août 2019;30(8):1259-64.
126. Felix S, Jeannin S, Goizet C, Thambo JB, Giraud S, Plauchu H, et al. Stroke following pulmonary arteriovenous fistula embolization in a patient with HHT. *Neurology.* 9 déc 2008;71(24):2012-4.
127. De Cillis E, Burdi N, Bortone AS, D'Agostino D, Fiore T, Ettorre GC, et al. Endovascular treatment of pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in patients affected by hereditary haemorrhagic teleangiectasia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(10):1243-8.
128. Ribeiro E, Cogez J, Babin E, Viader F, Defer G. Stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. New evidence for repeated screening and early treatment of pulmonary vascular malformations: two case reports. *BMC Neurol.* 9 juill 2011;11:84.
129. Etievant J, Si-Mohamed S, Vinurel N, Dupuis-Girod S, Decullier E, Gamondes D, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia: Correlations between computed tomography findings and cerebral complications. *Eur Radiol.* mars 2018;28(3):1338-44.

130. Brinjikji W, Nasr DM, Wood CP, Iyer VN. Pulmonary Arteriovenous Malformations Are Associated with Silent Brain Infarcts in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Patients. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(3-4):179-85.
131. Holzer RJ, Cua CL. Pulmonary Arteriovenous Malformations and Risk of Stroke. *Cardiology Clinics.* 1 mai 2016;34(2):241-6.
132. PNDs 2018. PNDs 2018 Maladie de Rendu Osler.
133. Smith-Bindman R, Boone JM. Introduction to the Special Issue: Radiation Dose Optimization—Improving the Safety of CT. *Journal of the American College of Radiology.* 1 mars 2014;11(3):229-30.
134. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 21 mai 2013;346:f2360.
135. Hanneman K, Faughnan ME, Prabhudesai V. Cumulative radiation dose in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations. *Can Assoc Radiol J.* mai 2014;65(2):135-40.

Serment d'Hippocrate

« En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque. »

ABSTRACT

Pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): retrospective analysis of a monocentric cohort of 261 patients.

INTRODUCTION: HHT is a rare vascular genopathy. PAVM can be complicated by neurological events. Follow-up consists of a CT scan every 5 years to detect malformations accessible to embolization that expose patients to the risk of cumulative ionizing radiation.

MAIN STUDY OBJECTIVE: To determine the prevalence and incidence of PAVM in HHT patients.

SECONDARY OBJECTIVE: In patients with diagnosed PAVM, observe their radiological evolution and describe neurological events in order to provide an appropriate follow-up interval.

MATERIALS and METHOD: Clinical and imaging data were collected retrospectively for patients with certain HHT managed in the Montpellier competence centre over the period 2005 to November 2018. The incidence of PAVM was calculated in initial negative screening (Group 1) and in patients with PAVM (Group 2). Among the patients in the latter group, we selected patients for whom 2 CT scan were available with a time interval of at least 5 years. The scan were reviewed by the same experienced radiologist. For each malformation, the location, type, size of the feeding artery, size of the sac were collected. If it has been embolized, the efficiency of embolization at least 5 years has been analyzed. Neurological events during follow-up were analyzed.

RESULTS: Of the 261 HHT patients (147 female and 114 male) analyzed, the prevalence was 36.4%. Mean follow-up time was 4.35 ± 5.08 years. There is a total of 722 of follow-up. The overall rate of new PAVM detected was 1.66%/patient-year. The median time to discovery of the PAVM was 6.17 ± 4.51 years. In Group 1 (n=166), 10 patients developed 12 new PAVM during follow-up (6.02%), 3 of which had the criteria for embolization. In Group 2, (n=95), 6 new PAVM appeared during follow-up, only one of which was embolized. Follow-up over more than 5 years was available for 35 patients, corresponding to 149 PAVM. Forty-five (57.8%) were embolized. Six of the 27 previously embolized PAVM were re-embolized (60%), 29 of the 40 simple (72.5%), 8 of the 11 complexes (72.7%). 2 of the 93 micro PAVM were embolized. During an average follow-up of 10 years, recanalization interested 1 PAVM out of the 6 previously embolized, 8 complex PAVM (100%), 13 simple PAVM 44.8%. The 2 embolized microscopic PAVM did not recanalize in 10 years. Among the non-embolized PAVM (n=164), only 9 (5.4%) growth, and none had the criteria for embolization. In multivariate analysis, there was no difference in the groups regarding the probability of having a neurological event during follow-up.

CONCLUSION: The low rate of newly detected PAVM, the absence of increased neurological risk after appropriate management, plead to re-discuss the recommendations: a follow-up CT scan every 10 years seems sufficient. This data will need to be confirmed on a larger number of patients.

Malformations artério-veineuses pulmonaires dans la maladie de Rendu Osler : analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique de 261 patients.

INTRODUCTION : La maladie de Rendu Osler (MRO) est une génopathie vasculaire rare. Les malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) qu'elle peut entraîner, peuvent se compliquer d'accidents neurologiques. Le suivi consiste en la réalisation d'un scanner thoracique tous les 5 ans afin de détecter les malformations accessibles à une embolisation exposant les patients aux risques de radiations ionisantes cumulées.

OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE : Déterminer la prévalence et l'incidence des MAVP chez les patients atteints de la MRO.

OBJECTIF SECONDAIRE : Chez les patients avec des MAVP au diagnostic, observer leur évolution radiologique et décrire les événements neurologiques afin de proposer un intervalle de suivi adapté.

MATERIELS et METHODE : Les données cliniques et d'imagerie ont été recueillies de manière rétrospective pour les patients avec MRO certaine, pris en charge dans le centre de compétence de Montpellier sur la période de 2005 à novembre 2018. L'incidence des MAVP a été calculée chez les patients sans MAVP au scanner initial (groupe 1) ainsi que chez ceux présentant des MAVP au scanner (groupe 2). Parmi les patients de ce dernier groupe, nous avons sélectionné des patients pour lesquels 2 scanners thoraciques étaient disponibles avec un intervalle de temps d'au moins 5 ans. Les scanners ont été revus par le même radiologue expérimenté. Pour chaque malformation, la localisation, le type, la taille de l'artère afférente, la taille du sac ont été recueillies. Si la MAVP a été embolisée, l'efficacité de l'embolisation à au moins 5 ans a été analysée. Les événements neurologiques au cours du suivi ont été analysés.

RESULTATS : Sur les 261 patients atteints de la MRO (147 femmes et 114 hommes) analysés, la prévalence était de 36.4%. Sur un suivi moyen de 4.35 ± 5.08 ans, représentant un suivi de 722 patient-années (PA), le taux moyen de nouvelles MAVP détectées était de 1.66%/patient-année. Le délai moyen d'apparition des MAVP était de 6.17 ± 4.51 ans. Dans le groupe 1 (n=166), 10 patients ont développé 12 nouvelles MAVP durant le suivi (6.02%), dont 3 avaient les critères pour une embolisation. Dans le groupe 2, (n=95), parmi les 6 nouvelles MAVP apparues au cours du suivi, une seule a été embolisée. Le suivi sur plus de 5 ans était disponible pour 35 patients, correspondant à 149 MAVP. Quarante cinq (57.8%) ont été embolisées. Six MAVP parmi les 27 déjà embolisées précédemment ont été ré-embolisées (60%), 29 sur les 40 simples (72.5%), 8 sur les 11 complexes (72.7%). Deux micro MAVP sur 93 ont été embolisées. Durant un suivi moyen de 10 ans, la recanalisation a intéressé 1 MAVP sur les 6 précédemment embolisées, 8 MAVP complexes (100%), 13 MAVP simples 44.8%. Les 2 micro MAVP embolisées ne se sont pas reperméabilisées en 10 ans. Parmi les MAVP non embolisées (n=164), seulement 9 (5.4%) ont évolué, et aucune n'avait les critères pour une embolisation. En analyse multivariée, il n'y avait aucune différence dans les 2 groupes concernant la probabilité d'avoir un événement neurologique au cours du suivi.

CONCLUSION : Le faible risque évolutif des MAVP et l'absence de majoration du risque neurologique après une prise en charge adaptée plaident pour rediscuter les recommandations. Un scanner thoracique de suivi tous les 10 ans semble suffisant. Ces données devront être confirmées sur un plus grand nombre de patients.

MOTS CLES : Maladie de Rendu Osler, Malformations artério-veineuses pulmonaires, Incidence, Prévalence, Embolisation, Complications neurologiques.