UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 02 septembre 2021

par

Monsieur WU André

Né (e) le 30 Juillet 1992 à Cayenne (*Guyane Française*)

TITRE DE LA THÈSE :

Évaluation de la stratégie diagnostique et du suivi des malformations artério-veineuses pulmonaires, chez les patients suspects d'être atteints, ou atteints de la maladie de Rendu-Osler. État des lieux au CHU de Caen.

Président : Monsieur le Professeur NORMAND Hervé

Membres : Monsieur le Professeur BERGOT Emmanuel

Madame le Docteur PLANE Anne Flore

Monsieur le Docteur SALOUX Éric

Monsieur le Docteur CHAUSSAVOINE Laurent

Directeur de thèse : ***Docteur CHAUSSAVOINE Laurent***

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie

M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M.DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HURAULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M. SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Hervé Normand

Merci de me faire l'honneur de bien vouloir présider ma thèse, d'avoir pris le temps de me recevoir et de m'écouter. Vos explications et rappels sur le plan de la physiopathologie respiratoire ont été d'une très grande aide. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Bergot, Monsieur le Docteur Eric Saloux et Madame le Docteur Anne Flore Plane

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à mon sujet d'étude. Merci pour votre implication sur le plan pédagogique.

A Monsieur le Docteur Laurent Chaussavoine

Je t'exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir dirigé et soutenu dans ce travail. Merci pour ton aide et ta confiance, ta disponibilité permanente et tes nombreux encouragements. Je suis ravi de travailler en ta compagnie.

A Monsieur le Docteur Damien Lanéelle, et à toute l'équipe pédagogique de médecine vasculaire

Merci de ton accompagnement Damien depuis le début de mon internat. Je te remercie pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton écoute. Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai partagé ces trois premières années d'internat : Dr Guillaumat, Dr Pottier, Dr Safouane, Dr Watelet, Dr Chausserie, Dr Cousin, Dr Auvray, Dr Becquet, Valérie et Sylvie… Merci au Dr Morello pour sa disponibilité, son écoute et ses réflexions pertinentes sur le plan de l'analyse statistique, ainsi qu'à Mathilde pour ta relecture. Merci au Professeur Dompmartin pour ce superbe accueil ce semestre au sein de l'Equipe Mobile Plaie, merci pour vos iconographies.

A mes co – internes et ami(es)

Chloé, Mayane, Josselin, Jean, Antoine … Merci d'avoir contribué à rendre notre groupe agréable, par votre présence et votre bonne humeur. Je suis triste que nos routes se séparent. Merci à tous les internes que j'ai cotoyé chaque semestre !!

A Florent, Adélaide, Ali, Marine, Arnaud, Clémentine, Justin, Manon, Gaelle, Robin

Pour votre amitié sincère et indéffectible depuis peu (8-10 ans) …, en comparaison avec le temps qu'il nous reste devant nous. A Thomas, mon binôme de l'ECN sans qui je n'aurais pas eu ce classement et cette superbe spécialité.

A Marine et Marceau

Ma moitié et mon tendre petit garçon… Vous êtes les rayons de soleil dans mon quotidien, merci d'avoir apporté deux fois plus de joie qu'une simple vie pouvait en contenir.

A Line, Jean Claude et Gilly Yi

Une famille au soutien sans faille, merci pour votre affection.

Abréviations

ACVR1	Activin Receptor-Like Kinase 1 également appelé ALK1
	Gène impliqué dans le sous-type HHT2
ALK1	également appelé ACVR1, Gène impliqué dans le sous-type HHT2
AVC/AIT	Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique Transitoire
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIA	Communication Inter-Auriculaire
DAV	Différence Artério-Veineuse
DIM	Département d'Information Médicale
EDAC	Echographie-Doppler des Artères Carotidiennes
EDTC	Echographie-Doppler Trans-Crânien
ENG	Endogline Gène impliqué dans le sous-type HHT1
ETEV	Évènements Thromboemboliques Veineux
ETT	Échocardiographie Transthoracique
ETTb	Échocardiographie Transthoracique avec épreuve de bulle
FOP	Foramen Ovale Perméable
HAS	Haute Autorité de Santé
HHT	Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
	(Télangiectasie Hémorragique Héréditaire en français)
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
HTP	Hypertension Pulmonaire
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
IV	Intraveineuse
MADH4	Gène contrôlant la formation de la protéine Smad4
MAV	Malformation Artério-Veineuse
MAVP	Malformation Artério-Veineuse Pulmonaire
MIP	Maximum Intensity Projection
MRO	Maladie de Rendu-Osler ou Maladie de Rendu-Osler-Weber
OR	(Odds Ratio) rapport des côtes
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie ou Oto-Rhino-Laryngologiste
O_2	Oxygène
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ROC	Receiver Operating Characteristic
SDG	Shunt Droit-Gauche
THx	Test d’Hyperoxie

Tableaux et figures

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.
Tableau 2. Performance de l'ETTb en comparaison au scanner thoracique.
Tableau 3. Caractéristiques des FN à l'ETTb.
Tableau 4. Caractéristiques des FP à l'ETTb.
Tableau 5. Performance de l'ETTb réalisé par un examinateur expérimenté, en comparaison à la TDM thoracique.
Tableau 6. Performance du THx pour une DAV de 4,4 en comparaison à la TDM thoracique.
Tableau 7. Caractéristiques des FN au THx.
Tableau 8. Caractéristiques des FP au THx.
Tableau 9. Performance du THx pour une DAV de 3 en comparaison à la TDM thoracique.
Tableau 10. Performance du THx pour une DAV de 4,5 en comparaison à la TDM thoracique.
Tableau 11. Performance du THx pour une DAV de 6 en comparaison à la TDM thoracique.
Tableau 12. Valeurs diagnostiques des différents examens de dépistage des malformations artério veineuses pulmonaires.
Tableau 13. Caractéristiques générales des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler au CHU de Caen.
Tableau 14. Performance de la scintigraphie pulmonaire en comparaison à la TDM thoracique dans la détection des MAVP.

Figure 1. Flow chart.
Figure 2. Groupe TDM thoracique et ETTb.
Figure 3. Groupe TDM thoracique et THx.
Figure 4. Patients ayant bénéficié d'un TDM thoracique, d'une ETTb et d'un test d'hyperoxie.

Sommaire

INTRODUCTION……...1

GENERALITES

OBJECTIFS DE L'ETUDE

MATERIEL ET METHODE…….…..5

ETUDE, POPULATION ET RECUEIL DE DONNEES

DONNEES ET MODALITES DE LA TDM, DE L'ETTb ET DU THX

ANALYSES STATISTIQUES

AUTORISATIONS

RESULTATS……....10

CADRE DE L'ETUDE

EPIDEMIOLOGIE

ANALYSE

DISCUSSION……..….27

CONCLUSION……..…34

BIBLIOGRAPHIE……35

ANNEXES……..……38

RESUME

Introduction

Généralités

La Maladie de Rendu-Osler (MRO) ou Télangiectasie Hémorragique Héréditaire (HHT), est une maladie génétique rare autosomique dominante, responsable d'une dysrégulation de l'angiogenèse. Son incidence est estimée entre 1/5000 et 1/6000 (1,2).

Le diagnostic est clinique et repose sur l'association de trois des quatres critères suivants (critères de Curaçao, annexe 1) :

- Épistaxis spontanées et répétées.
- Télangiectasies cutanées ou muqueuses, dont les sièges de prédilection sont les lèvres, la langue et les doigts (annexe 9).
- Histoire familiale : l'existence d'au moins un apparenté du premier degré avec un diagnostic de MRO en utilisant les mêmes critères.
- Existence de Malformations Artério-Veineuses (MAV) viscérales : pulmonaires (MAVPs), hépatiques, cérébrales et/ou spinales, digestives.

Le diagnostic moléculaire (mutation ALK1, Endogline ou Smad 4) est idéalement proposé dans un centre de compétence ou de référence, en fonction du tableau clinique ou lorsque la mutation familiale est connue chez un sujet à risque dans le but de réaliser le dépistage des complications.

La recherche de MAV viscérale présente un intérêt diagnostique et permet la prévention de ses complications graves pouvant survenir chez des sujets jeunes peu, voire asymptomatiques (1) :

- Les MAVP peuvent en effet se compliquer d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), d'Accidents Ischémiques Transitoires (AIT), d'abcès cérébraux, d'hémoptysies ou hémothorax ;
- Les MAV hépatiques, d'une d'insuffisance cardiaque à haut débit (éventuellement compliquée d'hypertension pulmonaire) de nécrose biliaire ou d'hypertension portale ;
- Les MAV neurologiques, plus rares que les précédents (entre 1 et 10% des patients), d'hémorragie cérébrales ou médullaires ;
- Et les MAV digestives, d'hémorragies chroniques ou aigues.

Nous nous intéressons dans notre étude, plus particulièrement aux MAVPs, qui surviennent chez 30-50% des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler, et sont responsables de la morbi-mortalité de cette maladie (1–5).

En effet, l'existence de MAVP, même de très petite taille, expose le patient à des complications neurologiques sévères par embolies dites paradoxales (AVC, AIT) ou septiques (abcès cérébraux) ou pulmonaires (hémoptysies, hémothorax) (1,6,7).

De plus, les MAVPs peuvent augmenter en nombre ou en taille dans le temps, en particulier durant la grossesse, et exposent à des conséquences tels que l'hypoxémie ou la dyspnée d'effort (8,9).

La prise en charge de ces MAVPs repose sur leur détection précoce, l'antibioprophylaxie en cas de geste à risque de bactériémie et leur traitement par vaso-occlusion en radiologie interventionnelle. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2018, ainsi que les recommandations internationales(1) indiquent que le dépistage des MAVPs repose sur une Echocardiographie Trans-Thoracique avec épreuve de bulles (ETTb) et/ou la réalisation d'un scanner thoracique spiralé sans injection, « faible dose», volumique en coupe fine étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) et MPR (multiplanar reformation). Ainsi on peut diagnostiquer une MAVP par une imagerie et/ou par des tests fonctionnels. Ces derniers vont détecter un shunt droit-gauche et ont comme avantages d'apporter des données quantitatives utiles dans le suivi (post embolisation par exemple).

Dans notre Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen, la Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM TAP) sans et avec injection est proposée lors de chaque début de suivi et lorsqu'il existe une suspicion élevée de la maladie car elle permet, en plus de la recherche de MAVP, de mettre en évidence des MAVs à l'étage abdominale associées, complétant ainsi les critères cliniques de Curaçao(10). Cet examen est ensuite répété tous les 5 ans ou avant, en cas d'évènement intercurrents tel que l'apparition ou majoration d'une dyspnée ou encore lors des contrôles d'embolisation de MAVP.
Cet examen se révèle plus sensible et spécifique que l'artériographie dans le diagnostic des MAVP(11,12). Le traitement par vaso-occlusion de l'artère afférente est toujours indiqué si le geste est techniquement possible, en particulier lorsque le calibre de celui-ci est supérieur ou égal à 3 mm, et de nouvelles techniques permettent de traiter des calibres de plus petites tailles (1,6,7,13,14).

La tomodensitométrie est le plus souvent possible complété par la réalisation d'examen fonctionnel, tel que l'échocardiographie, évaluant la fonction cardiaque qui peut être altérée par la présence de MAV (hépatique notamment). L'épreuve de bulles est facilement

accessible et dépiste avec une bonne sensibilité les Shunt Droit-Gauche (SDG), intra ou extra-cardiaques(10). Cependant, l'ETTb nécessite un praticien entrainé, et est fréquemment positive même après embolisation, probablement en rapport avec des micro fistules résiduelles, non visible au scanner et à l'artériographie (15,16).

Enfin, un autre test fonctionnel, bien qu'absent des recommandations récentes, est souvent prescrit dans le cadre du suivi des MAVPs au CHU de Caen. Il s'agit du test d'hyperoxie (THx) qui est un examen fonctionnel respiratoire, recherchant et quantifiant les anomalies des échanges gazeux à savoir l'existence d'un shunt artério-veineux (17–20).
Son efficacité pour le dépistage des SDG demeure cependant controversée avec une sensibilité insuffisante en comparaison à l'ETT (16,21) et à la tomodensitométrie thoracique (22). Néanmoins, la mesure de la fraction du shunt par cette méthode apporte une donnée fonctionnelle intéressante sur l'évaluation de la gravité du shunt (évaluation objective et quantitative) et demeure utile dans le suivi après une embolisation (16).

Notre problématique est d'évaluer dans notre centre la validité de ces différentes épreuves fonctionnelles sus cités, dans le dépistage des SDG au début de la prise en charge chez les patients adressés pour une suspicion de MRO ou un bilan des atteintes de cette maladie.

Objectif de l’étude

L’objectif principal de cette étude rétrospective est d’évaluer la performance du THx et de l’ETTb pour le dépistage des MAVP ou des reperméabilisations de MAVP embolisée, en utilisant la TDM thoracique comme « gold standard » chez les patients suspects d’être atteints ou atteints de la MRO, au CHU de CAEN.

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire l’apport de l’ETTb et du THx en cas de TDM thoracique non contributif.
- Décrire la performance des ETTb et du THx dans le suivi après embolisation parmi les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler suivi au CHU de Caen.
- Décrire les caractéristiques épidémiologique et clinique des patients Rendu-Osler suivi dans notre centre.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, descriptive et monocentrique.

Population étudiée

Nous avons identifié l'ensemble des patients adressés pour une suspicion de MRO, ou déjà suivis au CHU de Caen pour une MRO confirmée, de Juin 2009 à Avril 2021.

Recueil de données

La base informatique du CHU et du Centre Hospitalier Régional (CHR) de Caen a été interrogé afin d'identifier :

- Les patients ayant fait l'objet d'une discussion lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de MRO ;
- Les patients explorés dans le cadre d'une enquête familiale (consultation de génétique).

Le recueil des données a été réalisée en consultant le dossier médical informatisé de chaque patient sur le logiciel Référence du CHU, logiciel d'imagerie XPLORE, PACS, SYGEF. Les informations nécessaires ont été recueillies et traitées sous forme d'un fichier Excel.

Les données recueillies étaient pour chaque patient :

- L'âge au moment du recueil
- Le sexe
- L'âge au moment de la découverte de la MAVP
- La présence ou l'absence d'une mutation génétique documentée :
    - Gène ENG
    - Gène ALK1
    - Gène SMAD4
- Les caractéristiques cliniques :
    - Critères de Curaçao ainsi que confirmation ou non à terme de la MRO (Présence de plus de 3 critères parmis : télangiectasies cutanéo-muqueuse, épistaxis, MAV documenté et histoire familiale de MRO)
    - Antécédent d'évènement thrombo embolique veineux (ETEV)

    - Antécédent d'anémie sévère inférieure à 7,0 g/dL ou de supplémentation martiale
    - Antécédent d'atteinte digestive : hémorragie digestive
    - Antécédent de migraines, d'AIT ou d'AVC.
    - Antécédent de dyspnée
    - Épistaxis invalidant
- La réalisation ou non d'un examen de dépistage de SDG lors de la première rencontre hospitalière et lors du suivi au long cours :
    - TDM thoracique
    - Échocardiographie avec épreuve de bulle
    - Test d'hyperoxie
    - Scintigraphie de ventilation/perfusion
- La présence d'une MAVP confirmée scannographiquement :
    - MAVP embolisée ou non
- La présence ou non d'une MAV hépatique, pancréatique, splénique ou digestive confirmée par TDM
- La présence ou non d'une MAV cérébrale ou médullaire confirmée par TDM ou par IRM
- La présence ou non d'une angiodysplasie digestive
- La présence ou non d'une polypose juvénile

Dans le cadre de l'observation du suivi au long cours (Objectif secondaire), ont été recueillis parmis l'ensemble des dossiers étudiés :

- Les données des THx et ETTb avant et après une grossesse.
- Les données des THx et ETTb avant et après une embolisation de MAVP.
- La réalisation ou non d'une scintigraphie pulmonaire à visée de dépistage de MAVP.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus les patients adressés pour une suspicion de MRO ainsi que ceux adressés pour un bilan des atteintes :

- Ayant bénéficié d'une ETTb et/ou d'un THx, ainsi que d'une TDM thoracique dans le cadre d'une recherche de SDG lors de leurs débuts de prise en charge.
- Suivis au CHU de Caen du 23/06/2009 au 17/04/2021.

Ont été exclus :

- Les patients sans ETTb et/ou THX réalisé de manière rapproché (délai < 18 mois) à la TDM thoracique et ne permettant pas une analyse comparative.
- Les patients ayant présenté un évènement intercurrent (grossesse, embolisation) durant la période entre la TDM thoracique « gold standard » et les examens sus cités.

Données et modalités de la TDM thoracique « gold standard »

Les patients ont, durant leurs débuts de prise en charge ; bénéficié d'un dépistage de MAVP ou de contrôle de MAVP embolisée, par TDM thoracique ou thoraco-abdomino-pelvien, haute résolution low dose, « faible dose », sans ou avec injection, en coupe fine étudié en MIP et MPR.
Cet examen identifie le caractère unique ou multiple, simple ou complexe de la MAVP. Après injection de produit de contraste, il identifie aussi les recanalisations des lésions embolisées et la présence ou non de micro fistule résiduelle.
Avec la reconstruction tridimensionnelle, l'angio-architecture de la MAVP peut être évaluée avec précision dans 95% des cas (11–14).
Les résultats de ces examens ont été interprétés au CHU de Caen, principalement par un médecin radiologue expérimenté en imagerie thoracique et en radiologie interventionnelle.
Le diagnostic de shunt artério veineux pulmonaire ou de rétraction incomplète après une embolisation est basé sur la présence d'une malformation alimentée par une artère afférente de gros calibre, avec rehaussement après injection de produit de contraste si celui-ci est réalisé.

Données et modalités de l'échocardiographie transthoracique avec épreuve de bulle

La recherche d'un SDG par ETTb est réalisée par injection intraveineuse de sérum salé mélangé à de l'air, afin de créer des micro-bulles qui, en situation physiologique, sont bloquées par les capillaires pulmonaires. En cas de SDG, ces micro-bulles sont retrouvées dans les cavités cardiaques gauches (23–25).
Cet examen nécessite un examinateur entrainé afin de limiter les faux négatifs et faux positifs parfois observés (26,27).
Au CHU de Caen, l'ETTb est réalisé sur un échographe EPIQ 7G, après injection dans une veine du pli du coude de 9cc NaCL + 1cc air (Préalablement « agité » par transfert rapide, 10 « va-et-vient », entre 2 seringues reliées par un robinet à 3 voies).
L'interprétation des résultats a été réalisée dans la très grande majorité des cas par un cardiologue expérimenté à la fois dans l'échocardiographie et la MRO.

Une échographie transthoracique standard évaluant la fonction cardiaque est pratiquée pour chaque patient. Une attention particulière est apportée à la distinction des shunts intra- et extra-cardiaque.

Ce test de dépistage est en faveur d'un SDG extra-cardiaque (donc d'une MAVP) lors de la visualisation de passage de bulles dans les cavités gauches après un délai de supérieur à 3 cycles cardiaques, ou en cas de visualisation des bulles directement dans le réseau veineux pulmonaire.

La visualisation de bulles dans les cavités gauches avant un délai de 3 cycles cardiaques évoque la présence d'un shunt intra-cardiaque : foramen ovale perméable (FOP) ou communication inter-auriculaire (CIA).

L'opacification du ventricule gauche n'a pas été évaluée quantitativement de manière systématique.

Données et modalités du test d'hyperoxie

Le THx est réalisé sur le plateau d'exploration fonctionnelle du CHU de Caen et interprété par un examinateur expérimenté dans cet examen (annexe 10). Il estime la fraction de shunt pulmonaire à l'aide du rapport entre le débit de perfusion du shunt (Qs) et le débit sanguin total (Qt) et s'exprime en pourcentage.

Il se réalise en deux temps (28) :

- Mise en place d'un tube hermétique permettant de respirer de l'oxygène pur à 100% de FiO2 pendant 15-20 minutes, suivi d'inspirations profondes lors des cinq dernières minutes.
- Réalisation d'un prélèvement de gaz du sang en artère radiale, avec analyse immédiate (délai d'analyse inférieur à une minute).

Le calcul de la fraction de shunt pulmonaire est estimé à travers la formule suivante :

$$\mathbf{Q_S / Q_T = (C_c'O_2 - CaO_2) / (C_c'O_2 - C\bar{v}O_2) \times 100}$$(16,29), pour lequel,

- Qs/Qt est la fraction du shunt droit gauche en fonction du débit cardiaque,
- Cc'O2 est la concentration en oxygène à l'extrémité du capillaire pulmonaire,
- CaO2 est la concentration en oxygène du sang artériel,
- CvO2 est la concentration en oxygène du sang veineux mixte(29).

Cette formule, et donc le THx, est dépendante de la différence artério – veineuse en oxygène (DAV). Cette DAV est définie comme la différence entre le contenu artériel en oxygène et le contenu veineux en oxygène (CaO2 – CvO2), et dépend du débit cardiaque (selon l'équitation de Fick, DAV = VO2 /Dc).

Au CHU de Caen, une estimation de shunt en supposant une différence artério veineuse (DAV) de référence à 4.4 est utilisée en routine (ce qui correspond à une estimation du débit cardiaque moyen de 5,6 L / min) et une fraction de shunt pulmonaire supérieure à 5% est considérée pathologique, comme rapporté dans la littérature (3,30).

Les valeurs quantitatives de chaque examen ont été récupérées sur la base de données des explorations fonctionnelles.

La ventilation avec de l'oxygène pur prolongée peut être responsable de la formation d'atélectasies dites de dénitrogénation, avec augmentation des shunts intra pulmonaires (31). L'inspiration profonde provoquée au terme de 15 minutes, permet d'éliminer l'effet d'atélectasie de dénitrogénation (qui peut surestimer le shunt physiologique).

En situation normale, il existe un apport de sang appauvri en O2 correspondant à un shunt physiologique droit-gauche estimé à 2-3% du débit cardiaque. En effet, une partie du sang des artères bronchiques est drainée par les veines pulmonaires et une petite quantité de sang veineux coronarien se draine dans le ventricule gauche à travers les veines de Thébésius.

Analyses statistiques

Nous avons réalisé des statistiques descriptives ; les variables qualitatives ont été exprimées par leurs nombres et pourcentages. Les données ont été présenté de manière anonymisé au statisticien.

Autorisations

Nous avons obtenu l'avis favorable de la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU de Caen (CPRC) et du comité d'éthique de la recherche (CLERS) qui ne retient pas la nécessité de solliciter le comité de protection des personnes (CPP) dans le cadre de cette étude non interventionnelle, s'appuyant sur des données déjà existantes (dossiers médicaux standards).
Dans le cadre de cette recherche interne, non soumis au chapitre IX de la loi Informatique et Libertés, à partir de données recueillies dans le cadre du suivi individuel des patients, aucune formalité n'est requise.

RESULTATS

CADRE DE L'ETUDE

Sur la période du 01/06/2020, au 30/04/2021, le recueil de donnée dans la base informatique du CHU de Caen a permis d'identifier 183 patients adressés pour suspicion ou bilan des atteintes de MRO. Ils sont répartis comme représenté sur la figure 1. (Fig1. Flow chart).

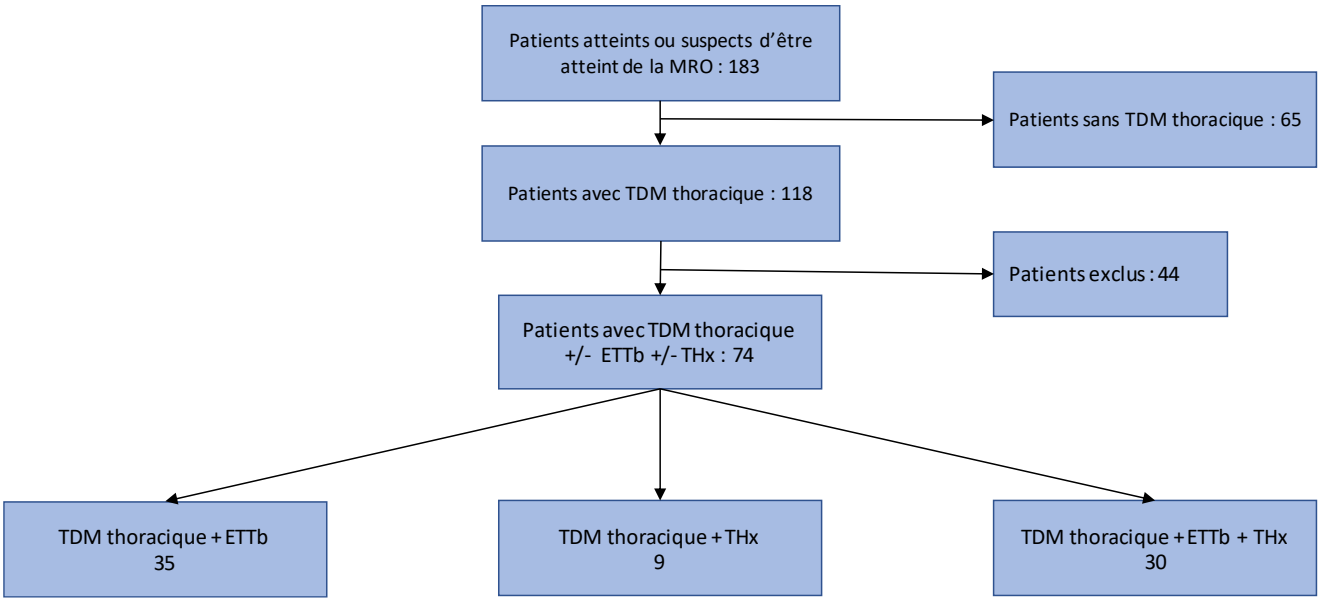


Figure 1. Flow chart.
(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; MRO : Maladie de Rendu-Osler ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie).

Au moins une TDM thoracique a été pratiqué chez 118 patients dans le cadre d'un dépistage de MAVP ou du suivi de MAVP déjà embolisé.

Soixante cinq patients n'ont pas bénéficié de scanner thoracique durant leur suivi pour les raisons suivantes :

- Début de prise en charge avec découverte récente de la maladie, ou patient mineur sans TDM thoracique réalisé à la date de notre étude.
- Patient adressé en consultation dans le cadre d'une suspicion de MRO puis perdu de vu.
- Reprise de suivi d'une MRO confirmée avec scanner antérieur réalisé dans un autre centre.
- Critère clinique de Curaçao à 1 ou 2 (peu probable ou MRO possible) avec recherche génétique éffectué permettant d'exclure la maladie.

Quarante-quatre patients ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Délai supérieur à 18 mois entre la TDM thoracique et les ETTb et/ou THx, rendant ininterprétable la comparabilité de nos examens.
- Évènement intercurrent entre le scanner thoracique et l'ETTb et/ou le THx rendant ininterprétable la comparabilité de nos examens : embolisation de MAVP ou, grossesse.

Parmi les patients ayant bénéficié de plusieurs TDM thoraciques, ETTb et/ou THx, nous avons analysé uniquement l'évènement réalisé le plus tôt durant leurs parcours de soin dans le cadre d'une dépistage d'un SDG.

Soixante quatorze patients ont été inclus dans notre étude, avec TDM thoracique à visée diagnostique et/ou ETTb et/ou THx réalisé de manière rapprochée (< 18 mois).

Au total, 65 patients ont bénéficié d'une TDM thoracique et d'une ETTb ; et 39 patients d'une TDM thoracique et d'un THx.

Parmi les 74 patients inclus, 10 patients ont présenté une TDM thoracique non contributive lors du début de leurs suivis (soit 7,4 %), avec un doute émis sur la présence d'une micro fistule pulmonaire ou d'une reperfusion de MAVP embolisée.

Par ailleurs, parmi les 183 dossiers consultés, 124 patients présentaient une MRO confirmée (génétiquement et/ou cliniquement). Dans le cadre des objectifs secondaires, nous nous sommes intéressés à l'évolutivité des tests fonctionnels dans le suivi au long des patients atteints de la maladie. Ainsi, nous avions aussi recueillis dans le suivi de ces patients, les données notamment des THx et des ETTb avant et après embolisation, et avant et après une grossesse.

EPIDEMIOLOGIE

Les caractéristiques générales des patients inclus dans l'étude sont décrites sur le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

(AIT / AVC : Accident Ischémique Transitoire / Accident Vasculaire Cérébral ; ALK1 : Activin Receptor-like Kinase 1, également appelé ACVR1 ; MAV : Malformation artério-veineuse ; MRO : Maladie de Rendu-Osler ; SMAD 4 : gène contrôlant la formation de la pronétine Smad 4).

		Patients inclus	TDM et ETT	TDM et THX
Nombre de patients	Total Atteint de MRO Suspect d'être atteint de MRO	74 67 (90,54 %) 7 (9,46 %)	65 58 (89,23 %) 7 (10,77%)	39 37 (94,87 %) 2 (5,13 %)
Sexe ratio	Homme Femme	27 (36.5 %) 47 (63.5 %)	23 (35,38 %) 42 (64,61 %)	16 (41,02 %) 23 (58,97 %)
Âge moyen	Total Homme Femme	51.65 53.92 50.34	52.67 55.39 50.71	52.23 56.62 49.17
Mutation génétique	Documentée Endogline ALK1 SMAD 4 Négatif Non documentée	56 (75,68 %) 21 (37,50 %) 28 (50,00 %) 0 7 (12,50 %) 18 (24,32 %)	51 (78,46 %) 17 (33,33 %) 27 (52,84 %) 0 7 (13,72 %) 14 (21,54)	27 (69,23 %) 12 (44,44 %) 13 (48,15 %) 0 2 (7,41%) 13 (33,33 %)
Critères de Curaçao	1 2 3 4	5 (6,76 %) 8 (10,81 %) 26 (35,13 %) 35 (47,30%)	5 (7,69 %) 7 (10,77 %) 24 (36,92 %) 30 (46,15 %)	1 (2,56 %) 4 (10,25 %) 14 (35,90 %) 20 (51,28 %)
Caractéristiques cliniques	Épistaxis Télangiectasies cutanéomuqueuses MAV documenté Histoire familial de MRO Anémie sévère < 7g/dL Rectorragie Dyspnée Migraine / Epilepsie AIT / AVC ischémique AVC hémorragique Abcès cérébral Polypose juvénile	64 (86,49 %) 65 (87,83 %) 54 (72,97 %) 52 (70,27 %) 14 (18,92 %) 11 (14,86 %) 19 (25,67 %) 21 (28,39 %) 5 (6,76 %) 2 (2,70 %) 1 (1,35 %) 0	58 (89,23 %) 49 (75,38 %) 49 (75,38 %) 45 (69,23 %) 13 (20,00 %) 11 (16,92 %) 17 (26,15 %) 18 (27,69 %) 4 (6,67 %) 2 (3,07 %) 1 (1,54 %) 0	37 (94,87 %) 37 (94,87 %) 26 (66,67 %) 31 (79,49 %) 6 (15,38 %) 3 (7,69 %) 12 (30,77 %) 12 (30,77 %) 3 (7,69 %) 2 (5,13 %) 1 (2,56 %) 0
Malformation artério-veineuse documenté	Pulmonaire MAVP embolisée Hépatique Pancréatique Digestive Splénique Cérébrale Médullaire	33 (44,59 %) 25 (33,78 %) 45 (60,81%) 16 (21,62%) 13 (17,57 %) 5 (6,76%) 8 (10,81 %) 0	28 (43,07 %) 21 (32,31 %) 39 (60,00 %) 14 (21,54 %) 12 (18,46 %) 5 (7,69 %) 7 (10,77 %) 0	15 (38,46 %) 13 (33,33 %) 19 (48,72 %) 6 (15,38 %) 6 (15,38 %) 2 (5,13 %) 5 (12,82 %) 0

OBJECTIF PRINCIPAL

Performande de l'ETTb en comparaison à la TDM

Dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une TDM thoracique et d'une ETTb (Figure 2 et annexe 2), la TDM thoracique a montré la présence de MAVP chez 25 patients, l'absence de MAVP chez 31 patients, et 9 TDM émettaient un doute sur l'existence d'une micro fistule artério-veineuse ou d'une reperméabilisation de MAVP.

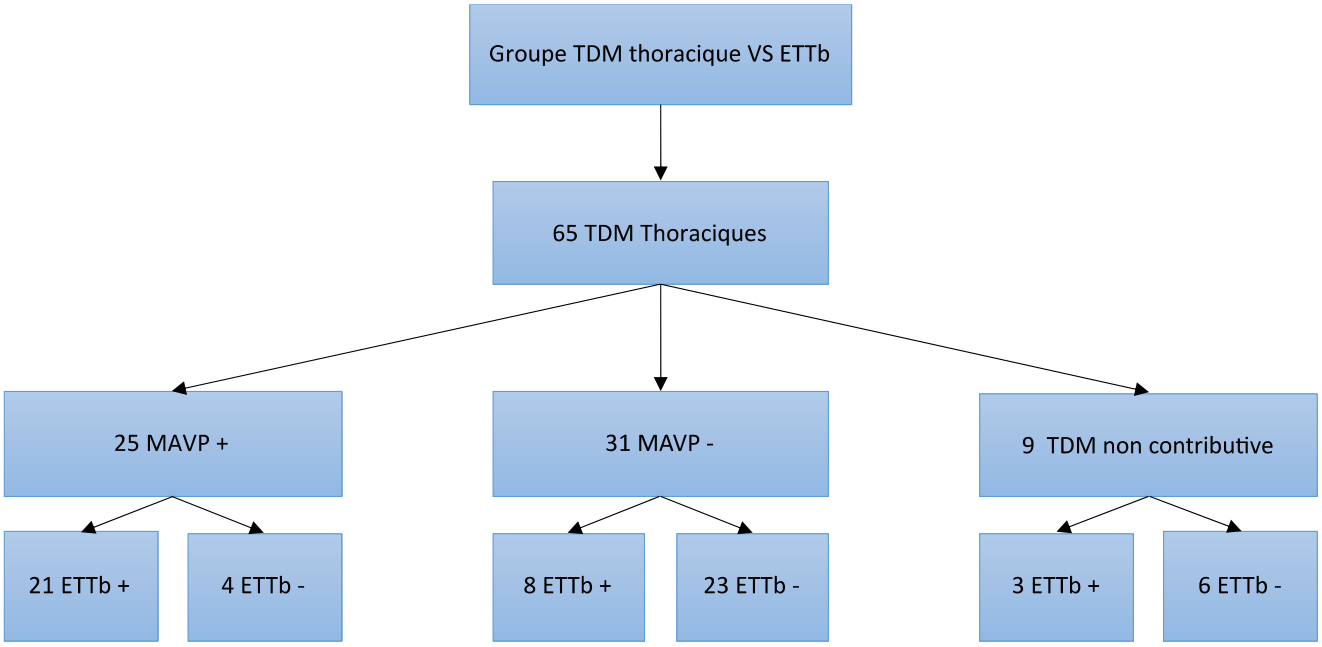


Figure 2. Groupe TDM thoracique et ETTb.

(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; MAVP : Malformation artério-veineuse pulmonaire ; TDM : Tomodensitométrie).

En comparaison à la TDM thoracique, l'ETTb a une sensibilité (Se) de 84 %, une spécificité (Spe) de 74,19 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 85,19 % (Tableau 2).

Tableau 2. Performance de l'ETTb en comparaison à la TDM Thoracique.
(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; TDM : Tomodensitométrie ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive).

	TDM positive	TDM négative		
ETTb positive	21	8	29	VPP = 72.41 %
ETTb négative	4	23	27	VPN = 85.19 %
	25	31		
	Se = 84.00 %	Spe = 74.19 %		

Parmi les 4 Faux Négatifs (FN) à l'ETTb (7.1%), 3 MAVP confirmées à la TDM ont été embolisées avec succès. Leurs caractéristiques à l'épreuve de bulles et à la TDM sont présentées sur le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des FN à l'ETTb.
(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; FN : Faux Négatifs ; MAV : Malformation Artério-Veineuse ; TDM : Tomodensitométrie).

Numéro de patient	TDM	ETTb
29	Volumineuse MAV pseudo-anévrysmale lobaire inférieure droite, antéro basale et juxtascissurale de 22 x 16 mm. Cette MAV a par ailleurs été embolisée par la suite durant le suivi du patient.	Examen normal pour l'âge. Pas d'argument pour des fistules arterio veineuses significatives. Réalisé par un examinateur ayant effectué 9.23 % des ETTb.
95	Rétraction satisfaisante de la MAV traitée, présence de microMAV résiduelle.	Contraste réalisé avec du sérum physiologique agité. Pas de passage de bulles lors de la réalisation du contraste. Réalisé par un examinateur ayant effectué 70.77 % des ETTb.
115	Présence d'une fistule artérioveineuse pulmonaire unique d'architecture simple intéressant le segment inférieur de la lingula avec une artère afférente de 4 mm de diamètre, alimentant un sac veineux de 20mm de diamètre sans thrombus endoluminal. Cette MAV a par ailleurs été embolisée par la suite durant le suivi du patient.	Pas de shunt pulmonaire à l'épreuve de bulle. Réalisé par un interne, sénioriséé.
150	Anomalie vasculaire effectivement compatible avec une malformation artério-veineuse néanmoins de présentation assez atypique. Il semble exister plusieurs pédicules artériels pulmonaires développés au dépens de la segmentaire du segment apical du lobe supérieur droit mais également de branches scissurales paraissant communiquer avec un sac veineux anévrysmal à travers un réseau à petites mailles de type télangiectasique. Le sac veineux se draine ensuite manifestement dans la veine pulmonaire supérieure. Cette malformation est donc de type transcissural entre le segment dorsal du lobe supérieur droit et le segment apical du lobe inférieur droit. Cette MAV a par ailleurs été embolisée par la suite durant le suivi du patient.	Contraste : épreuve négative, pas de passage tardif de micro bulles dans les cavités droites. En pratique pas d'arguments pour un shunt extra cardiaque significatif sur cet examen. Réalisé par un examinateur ayant effectué 70.77 % des ETTb.

Les 8 Faux Positifs (FP) (soit 14.3 %) à l'ETTb présentaient tous des caractéristiques en faveur d'un shunt minime. Quatre ETTb précisaient le nombre de bulle (inférieur à une dizaine). Un examen émettait un doute quant à la présence d'un FOP. Un seul anévrysme

du septum inter-auriculaire a été documenté. Leurs caractéristiques sont présentées sur le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques des FP à l'ETTb.
(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; FOP : Foramen Ovale Perméable ; FP : Faux Positifs ; MAV : Malformation Artério-Veineuse, TDM : Tomodensitométrie).

Numéro de patient	TDM	ETTb
8	Absence de fistule artério-veineuse pulmonaire macroscopique.	Micro shunt tardif avec passage de quelques bulles à partir du 6ème cycle. Réalisé par un interne, séniorisé.
22	On ne met pas en évidence de fistule artério veineuse pulmonaire macroscopique.	Test aux bulles spontané positif avec le passage de quelques bulles (5-10). Réalisé par un interne, séniorisé.
27	Absence de fistule artério-veineuse pulmonaire macroscopique.	Très discrets contraste dans les cavités gauches sous la forme de moins d'une dizaine de bulles. Ces bulles surviennent après le 3 ème cycle cardiaque et traduisent probablement la présence d'un très modeste shunt. Réalisé par un examinateur ayant effectué 70.77 % des ETTb.
44	Pas d'image de fistule ou de malformation artério veineuse sur l'ensemble des 2 parenchymes pulmonaires.	Passage précoce vers les cavités gauches au 3 eme cycle cardiaque. La mauvaise visualisation du septum inter auriculaire ne permet pas de trancher quant à l'existence d'un FOP. La présence d'une FAV pulmonaire ne peut être formellement éliminée sur cet examen. Réalisé par un sénior expérimenté ayant effectué 70.77 % des ETTb.
75	Bon résultat de l'embolisation d'une fistule artério-veineuse pulmonaire du lobe moyen, Pas d'autre Macro ou microMAV.	Cet examen ne retrouve pas de shunt majeur, très discret passage tardif de quelques bulles à gauche. Réalisé par un examinateur ayant effectué 70.77 % des ETTb.
98	Pas de fistule artério veineuse pulmonaire.	Test de bulle en faveur d'un shunt trans-pulmonaire faible (une dizaine de bulles), pas d'argument pour un FOP. Réalisé par un examinateur ayant effectué 4.61 % des ETTb.
114	Absence de malformation artério-veineuse pulmonaire.	Anévrysme du septum inter auriculaire, sans foramen ovale perméable, avec un shunt intra-pulmonaire, qui ne nécessite pas de traitement pour le moment. Réalisé par un examinateur ayant effectué 1.54 % des ETTb.
179	Anomalie linéaire du segment dorsal du lobe supérieur droit, partiellement calcifiée en rapport avec une atélectasie séquellaire qu'avec une fistule artério-veineuse.	Passage minime (5-10 bulles) au temps tardif pouvant témoigner d'un shunt extra-cardiaque. Réalisé par un interne, séniorisé.

Dans le groupe comparant l'ETTb à la TDM thoracique, 33 examens ont été réalisés par un médecin expérimenté ayant effectué 70.77% des examens ; L'ETTb a sensibilité de 93.75%, une spécificité de 83.33 % et une valeur prédictive négative de 90.91 % dans ce sous groupe (Tableau 5.)

Tableau 5. Performance de l'ETTb réalisé par l'examinateur expérimenté ayant effectué 70.77 % des examens, en comparaison à la TDM Thoracique.
(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; TDM : Tomodensitométrie ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive).

	TDM positive	TDM négative		
ETTb positive	15	2	17	VPP = 88,24 %
ETTb négative	1	12	13	VPN = 92,31 %
	16	14		
	Se = 93,75 %	Spe = 85,71 %		

Performance du THx en comparaison à la TDM

Dans le groupe comparant TDM thoracique et THx (figure 3 et annexe 3), la TDM thoracique a montré la présence de MAVP chez 13 patients, l'absence de MAVP chez 20 patients, et 6 doutes sur l'existence d'une micro fistule artério-veineuse.
Les calculs du shunt au THx ont été réalisé en supposant une différence artério-veineuse de 4.4 (ce qui correspond à un débit cardiaque moyen de 5,6 L/min) et un seuil de positivité de shunt pathologique estimée à 5% était retenu. Les résultats des THx pour une DAV de référence, de 3, de 4,5 et de 6 sont présentés en pourcentage en annexe pour chaques patients étudiés (Annexe 4).

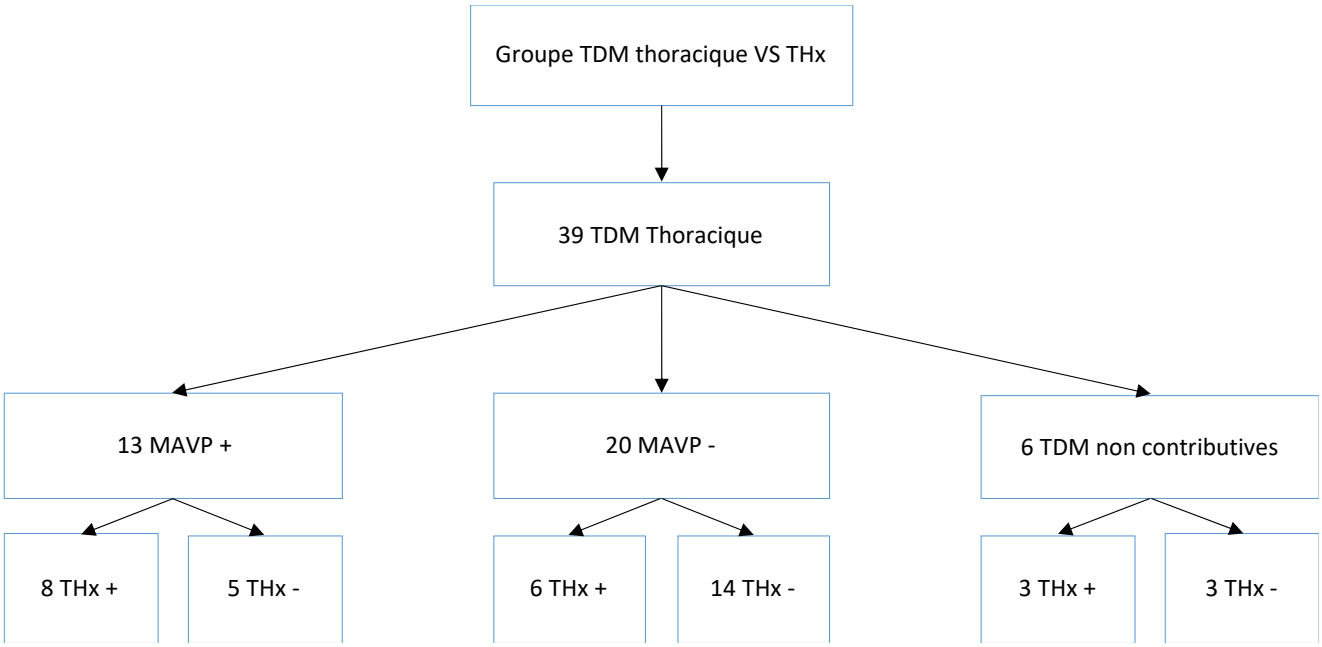


Figure 3. Groupe TDM thoracique et THX.
(MAVP : Malformation artério-veineuse pulmonaire ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie).

En comparaison à la TDM thoracique, le THx en utilisant une DAV de référence de 4,4, a une sensibilité de 61.54%, une spécificité de 70,00 % et une VPN de 73,68 % (Tableau 6).

Tableau 6. Performance du THx pour une DAV de 4,4 en comparaison à la TDM thoracique.
(DAV : Différence Artério-Veineuse ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive).

	TDM positive	TDM négative		
THx positive	8	6	14	VPP = 57.14 %
THx négative	5	14	19	VPN = 73,68 %
	13	20		
	Se = 61.54 %	Spe = 70,00 %		

Les 5 FN (15.15 %) au THx présentaient des shunts estimés entre 1.8 et 4.7 %. Leurs caractéristiques sont présentées sur le tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques des FN au THx.
(FAV : Fistule Artério-Veineuse ; FN : Faux Négatifs ; THx : Test d'Hyperoxie).

Numéro de patient	TDM Thoracique	Test d'hyperoxie (%)			
		DAV de référence 4.4	DAV de 3	DAV de 4.5	DAV de 6
39	Rétraction partielle de la FAV sous pleurale du segment externe du lobe moyen. Pas d'évolutivité des autres fistules (2 fistules sous pleurales respectivement du segment latéro-basal et du segment postéro-basal gauche).	1.8	2.7	1.8	1.4
70	FAV pulmonaire du segment apical du lobe inférieur droit avec une artère afférente limite puisqu'elle mesure entre 2.5 et 2.8 mm de diamètre	4.4	6.4	4.3	3.3
98	FAV pulmonaire unique d'architecture simple intéressant le segment inférieur de la lingula avec une artère afférente de 4mm de diamètre, alimentant un sac veineux de 20mm de diamètre sans thrombus endoluminal.	Interprété négative, absence de donnée quantitative retrouvé.			
79	Plusieurs images évocatrices de fistules artério-veineuses : la première en sous-pleural dans le segment interne du lobe moyen, la seconde également en sous-pleural dans le segment antéro-basal droit, la troisième dans le segment latéro-basal droit. Du côté gauche, il existe également des images évocatrices de fistules avec une fistule microscopique du segment inférieur de la lingula et une fistule télangiectasique sous-pleurale du segment latéro-basal. Dans tous les cas, le pédicule afférent de la fistule est inférieur à 3 mm.	4.5	6.4	4.4	3.3
30	Plusieurs malformations veineuses pulmonaires : sacs mesurés à 7 et 4 mm du segment postérieur du lobe supérieur droit, 4 et 3 mm en postéro-basal gauche et 3 mm en latéro-basale gauche. Les artères afférentes mesurent entre 1 et 2 mm,	4.7	6.8	4.6	3.5

Parmi les patients ne présentant pas de MAVP au scanner thoracique, 6 patients présentaient un shunt pathologique estimé à plus de 5% pour une DAV de référence à 4.4 (soit 18.18 % de FP). Le shunt pathologique moyen était estimé à 6,9% dans les situations de FP. Les résultats sont présentés sur le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques des FP au THx.

(DAV : Différence Artério-Veineuse ; FP : Faux Positifs ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie).

Numéro de patient	TDM Thoracique	Test d'hyperoxie (%)			
		DAV de référence 4.4	DAV de 3	DAV de 4.5	DAV de 6
49	Absence de fistule artério-veineuse pulmonaire macroscopique.	5.8	8.3	5.7	4.3
71	Nous ne mettons pas en évidence de fistule artério veineuse macroscopique.	5.5	7.9	5.4	4.1
85	Absence de fistule artério-veineuse macroscopique.	6.8	9.7	6.7	5.1
96	Absence de malformation artério veineuse pulmonaire.	6.7	9.5	6.6	5
106	pas de malformation artério-veineuse visualisée.	9.2	13	9.1	6.9
108	Absence de fistule artério-veineuse pulmonaire macroscopique.	7.4	10.5	7.2	5.5

L'estimation du shunt au THx est aussi analysé selon trois valeurs de différence artério veineuse (DAV de 3 ; de 4,5 et de 6), toujours pour un seuil de shunt pathologique à 5 % (figure 4) :

Pour une DAV de 3 (En supposant un débit cardiaque élevé lors de l'examen), nous retrouvons une sensibilité de 84,62 %, une spécificité de 50,00 % et une VPN de 83,33 % (Tableau 9).

Tableau 9. Performance du THx pour une DAV de 3 en comparaison à la TDM thoracique.
(DAV : Différence Artério-Veineuse ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive).

	TDM +	TDM -		
THx +	11	10	21	VPP = 52,38 %
THx -	2	10	12	VPN = 83,33%
	13	20		
	Se = 84,62 %	Spe = 50,00 %		

Pour une DAV de 4,5, nous retrouvons une sensibilité de 61,54 %, une spécificité de 75,00 % et une VPN de 75,00 % (Tableau 10).

Tableau 10. Performance du THx pour une DAV de 4,5 en comparaison à la TDM thoracique.
(DAV : Différence Artério-Veineuse ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive).

	TDM +	TDM -		
THx +	8	5	13	VPP = 61,54 %
THx -	5	15	20	VPN = 75,00 %
	13	20		
	Se = 61,54 %	Spe = 75,00 %		

Pour une DAV de 6 (En supposant un débit cardiaque faible lors de l'examen), nous retrouvons une sensibilité de 53,85 %, une spécificité de 90,00 % et une VPN de 75,00% (Tableau 11).

Tableau 11. Performance du THx pour une DAV de 6 en comparaison au scanner thoracique.
(DAV : Différence Artério-Veineuse ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive).

	TDM +	TDM -		
THX +	7	2	9	VPP = 77,78 %
THX -	6	18	24	VPN = 75,00 %
	13	20		
	Se = 53,85 %	Spe = 90,00 %		

Le tableau 12 présente l'ensemble des performances des différents examens. La figure 5 est une courbe ROC représentant graphiquement l'efficacité de l'ETTb (tracé gris) et du THx (tracé bleu). La relation entre la sensibilité et la spécificité du THx est représentée pour les différentes DAV utilisées.

Tableau 12. Valeurs diagnostiques des différents examens de dépistage des MAVP, en comparaison à la TDM Thoracique.
(DAV : Différence Artério-Veineuse ; Se : Sensibilité ; Spe : Spécificité ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; VPP : Valeur Prédictive Positive).

		Patient	Positif	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPN (%)	VPP (%)
ETT avec épreuve de bulle	Tout confondu	65	25	84	74.19	85.19	72.41
	Médecin expérimenté	33	16	93.75	83.33	90.91	88.24
Test d'hyperoxie	DAV de 3	40	13	84.62	50.00	83.33	52.38
	DAV de référence à 4.4			61.54	70.00	73.68	57.14
	DAV de 4.5			61.54	75.00	75.00	61.54
	DAV de 6			53.85	90.00	75.00	77.78

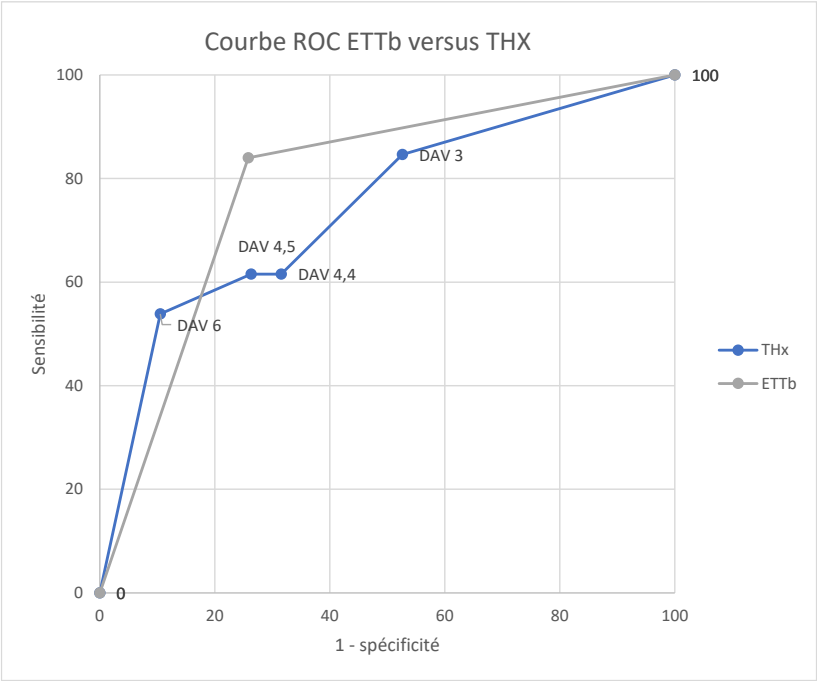


Figure 5. Courbe ROC comparant l'ETTb et le test d'hyperoxie.
(En ordonnée la sensibilité ; en abscisse 1 - la spécificité ; DAV : Différence Artério-Veineuse ; ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulle ; THx : Test d'Hyperoxie).

Groupe des patients ayant bénéficié des 3 examens.

Dans le groupe des patients ayant bénéficié des 3 examens (Figure 4 et annexe 4), la TDM thoracique a montré la présence de MAVP chez 9 patients, l'absence de MAVP chez 15 patients, et 5 TDM émettaient un doute sur l'existence d'une micro fistule artério-veineuse pulmonaire.

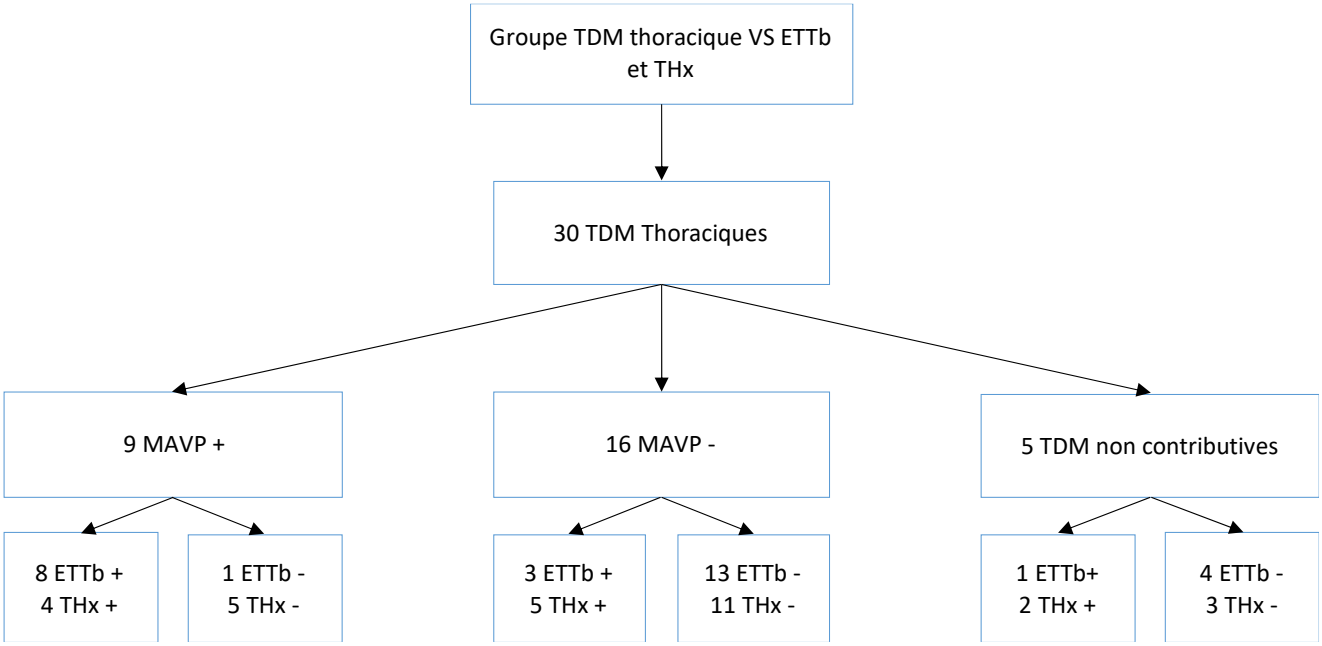


Figure 4. Patients ayant bénéficié d'un TDM thoracique, d'une ETTb et d'un THx.

(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; MAVP : Malformation artério-veineuse pulmonaire ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie).

L’ETTb a une sensibilité de 88,89 % (8/9) dans la détection des MAVP, une spécificité de 81,25% (13/16) et une VPN de 92,86 % (13/14).

Le THx en utilisant une DAV de référence de 4,4 a une sensibilité de 44,44 % (4/9), une spécificité de 68,75 % (11/16) et une VPN de 68,75 % (11/16).

Quel que soit le résultat de la TDM thoracique, nous constatons une concordance de l’ETTb et du test d’hyperoxie dans 56,67 % des cas (17 situations concordantes).

OBJECTIFS SECONDAIRES

Groupe TDM thoracique non contributive

Parmi les 74 patients inclus dans notre étude, 10 patients (7.4%) présentaient une TDM thoracique non contributive, émettant un doute sur l'existence d'une MAVP ou sur une reperméabilisation d'une MAVP déjà pris en charge (figure 5 et annexe 5).

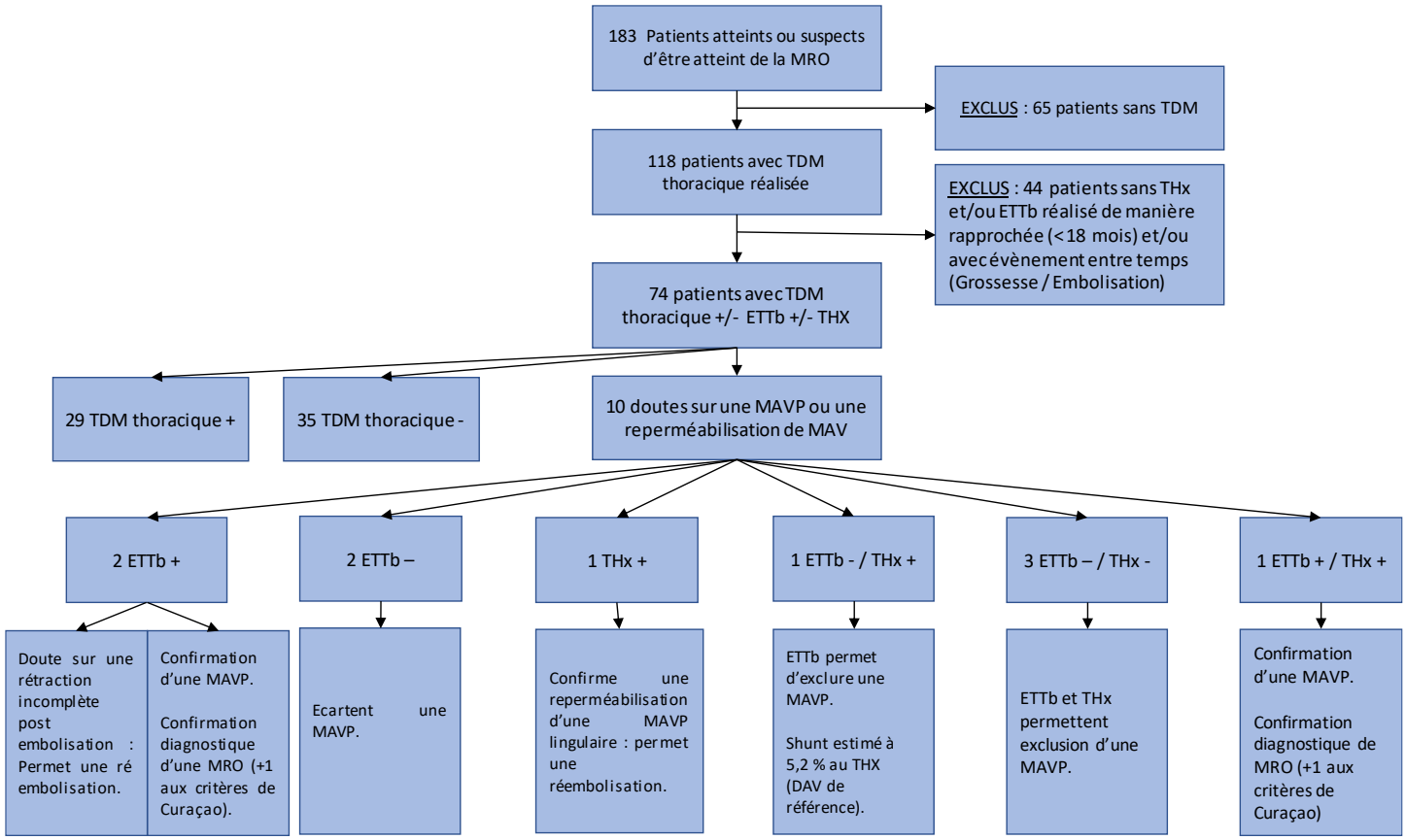


Fig 6. Patients présentant une TDM thoracique non contributive lors du début de leur suivi.

(ETTb : Echocardiographie avec Epreuve de Bulles ; MAVP : Malformation artério-veineuse pulmonaire ; TDM : Tomodensitométrie ; MRO : Maladie de Rendu-Osler ; TDM : Tomodensitométrie ; THx : Test d'Hyperoxie).

Parmi les 3 ETTb positives en cas de TDM thoracique non contributive :

- Deux examens ont permis de confirmer la présence d'une MAVP et ont participé au diagnostic positif de la MRO (+1 points aux critères de Curaçao).
- Un examen a permis de confirmer une rétraction incomplète post embolisation et a permis une ré embolisation.

Parmi les 6 ETTb négatives en cas de TDM thoracique non contributive :

- Ces examens ont confirmé l'absence d'une MAVP, et n'ont aucune incidence sur le diagnostic de la MRO (confirmé cliniquement par les critères de Curaçao chez ces 6 patients). Ces examens ont permis de discuter de l'intérêt de l'antibioprophylaxie et d'écarter le suivi par TDM.

Parmi les 3 THx positifs en cas de TDM thoracique non contributive :

- Un examen a confirmé la présence d'une MAVP et a participé au diagnostic positif de la MRO (+1 points aux critères de Curaçao).
- Un examen a permis de confirmer une reperméabilisation d'une MAVP lingulaire et a conduit à une réembolisation (patient n°36, avec un shunt estimé à 18% pour une DAV de référence à 4,4).
- Un examen a estimé un shunt pathologique à 5,2 % pour une DAV de référence à 4,4, associée à une ETTb négative chez ce patient.

Parmi les 3 THx négatifs :

- Ces shunts estimés respectivement à 3,4% ; 3,8 % et entre 3-5% ; sont associés à 3 ETTb négative et ont permis de confirmer l'absence de MAVP.

Suivi pré et post embolisation par ETTb

Parmi nos 124 patients atteints de la MRO, 76 patients (61,29 %) ont bénéficié d'au moins une ETTb durant leur suivi, et 27 présentaient des MAVP embolisables.

Parmi les 49 patients sans histoire de MAVP embolisée, 34 ETTb étaient négatives initialement et 2 ETTb (5.88 %) ont montré une évolutivité par la suite avec une épreuve aux bulles positive et un shunt considéré mineur, sur un délai moyen de 2 ans.

Il y a eu 35 séances d'embolisations réalisées sur les 27 patients dont les MAVP étaient de taille embolisable.

Sur les 21 ETT post embolisations réalisées dans un délai moyen de 18 Mois, 19 demeuraient positives (90,48%) et 2 étaient négatives (9,52 %).

Trois ETTb (14.28 %) ont montré une aggravation quantitative du shunt conduisant à une nouvelle séance d'embolisation (délai moyen de 20.6 mois après la première embolisation).

Suivi pré et post embolisation par THx

Parmi nos 124 patients étudiés, 49 patients (39,52 %) ont bénéficié d'au moins un THx durant leur suivi.

Six THx (85.71 %) étaient pathologiques parmi les 7 THx réalisés en pré- embolisation (résultats présentés en annexe 6). Le shunt moyen était estimé à 16,37 % en cas de MAVP de taille embolisable.

Parmi ces 6 patients dont le shunt était pathologique avant embolisation, 5 ont bénéficié d'un THx après embolisation retrouvant un shunt pathologique inchangé chez un patient, une diminution de la fraction du shunt chez 4 patients avec respectivement une diminution du shunt de 50%, 67%, 75 % et 80 %. Un seul examen s'est normalisé (shunt post embolisation estimé à < 5%) parmis les 5 THx de contrôle.

Il y a eu 31 séances d'embolisation réalisées sur les 21 patients qui présentaient une ou des MAVP embolisables. Sur les 64 THx post-embolisation, 18 étaient positifs (28,12 %), 44 négatifs (68,75 %) et 2 émettaient un doute sur un shunt pathologique (3,12 %). Quatres THx ont présenté une évolutivité quantitative pathologique du shunt sur un délai moyen de 12.75 mois, et ont conduit à des nouvelles séances d'embolisation. Deux THx post grossesse ont montré une évolutivité quantitative et ont conduit à une nouvelle séance d'embolisation.

Patients atteints de la maladie de rendu-Osler.

Les caractéristiques générales des 124 patients atteints de MRO sont décrites sur le tableau 13.

Tableau 13. Caractéristiques générales des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler au CHU de Caen.

Nombre de patients	Total	124
Sexe ratio	Homme Femme	55 (44,35 %) 69 (55,64 %)
Âge moyen	Total Homme Femme	44,19 44,82 43,69
Mutation génétique	Documentée Endogline ALK1 SMAD 4 Négatif Non documentée	97 (78,23 %) 37 (38,14 %) 50 (51,55 %) 4 (4,12 %) 6 (6,19 %) 27 (21,77 %)
Critères de Curaçao	1 2 3 4	9 (7,26 %) 16 (12,90 %) 44 (35,48 %) 55 (44,35 %)
Caractéristiques cliniques	Épistaxis Epistaxis invalidant Télangiectasies cutanéo-muqueuses MAV documenté Histoire familial de MRO Anémie sévère < 7g/dL Supplémentation Martiale Rectorragie Dyspnée Migraine / Epilepsie AIT / AVC ischémique AVC hémorragique Abcès cérébral Polypose juvénile Sclérose/Cautérisation ORL Sclérose/Laser cutané MTEV	112 (90.32 %) 39 (31.45 %) 103 (83.06 %) 78 (62.90 %) 100 (80.65 %) 19 (15.32 %) 28 (22.58 %) 10 (8.06 %) 23 (18.55 %) 26 (20.97 %) 10 (8.06 %) 2 (1.61 %) 2 (1.61 %) 4 (3.22 %) 38 (30.64 %) 5 (4.03 %) 6 (4.84 %)
Malformation artério-veineuse documenté	Pulmonaire Hépatique Pancréatique Digestive Cérébrale Médullaire Splénique	45 (36.29 %) 58 (46.77 %) 19 (15.32 %) 16 (12.90 %) 10 (8.06 %) 1 (0.81 %) 8 (6.45 %)

(MRO : Maladie de Rendu-Osler ; ALK1 : Activin Receptor-like Kinase 1, également appelé ACVR1 ;SMAD 4 : gène contrôlant la formation de la pronétine Smad 4 ; MAV : Malformation artério-veineuse ; AIT / AVC : Accident Ischémique Transitoire / Accident Vasculaire Cérébral)

Par ailleurs :

- Un patient présente une mutation concomittante du gène ALK1 et FBN1 (atteint de la MRO et du syndrome de Marfan).
- Un patient a bénéficié d'une embolisation d'une malformation artério veineuse spinale symptomatique (responsable d'une sciatalgie hyperalgique).
- Quinze patients ont bénéficié de 2011 à 2018 d'une scintigraphie pulmonaire au macro agrégats d'albumine – Technétium 99m, en vue d'une recherche de shunt droit gauche et présentaient une concordance de 80.00 % (12/15) par rapport au scanner thoracique (Tableau 14, Annexe 6). En comparaison au scanner, la scintigraphie présente une sensibilité de 66.67 %, une spécificité de 88.89 %, une valeur prédictive négative de 80.00 %.

Tableau 14. Performance de la scintigraphie pulmonaire en comparaison à la TDM thoracique dans la détection des MAVP.

	TDM positive	TDM négative		
Scintigraphie pulmonaire positive	4	1	5	VPP = 80,00 %
Scintigraphie pulmonaire négative	2	8	10	VPN = 80,00 %
	6	9		
	Se = 66,67 %	Spe = 88,89 %		

- Quatres femmes sans MAVP documentée au scanner thoracique, ont présenté des grossesses sans particularités en post partum.
- Deux femmes ont bénéficié d'une embolisation de MAVP avant la grossesse, et aucune évolutivité ni complications ne sont apparues dans les suites du suivi.
- Deux femmes ont présenté après leurs grossesses une dyspnée justifiant la réalisation d'un THx et retrouvant une majoration d'un shunt pathologique. Ces examens ont été confirmé secondairement à la TDM thoracique et ont conduit à une embolisation.
- Les AVC hémorragiques présentés chez deux patients sont en rapport avec une rupture de MAV cérébrale.
- Deux des quatres patients aux antécédents de maladie thrombo embolique veineuse présentaient des MAVP confirmées scannographiquement. Aucun n'a présenté d'AVC ischémique en rapport avec des emboles paradoxaux.

- Les deux patients ayant bénéficié d'échosclérose à l'aetoxisclerol pour insuffisance veineuse des membres inférieurs, ne présentaient pas de MAVP confirmée scannographiquement. Aucune complication particulière n'a été constatée durant leur suivi.
- Les quatres polyposes juvéniles documentées sont rapportées chez les quatres patients mutées SMAD 4.

Parmis les 45 patients présentant une MAVP scannographique :

- Trente cinq patients présentaient une documentation génétique (77,78%) dont 10 mutations ALK1 (28,57%), 20 mutations ENG (57,14%), 2 mutations SMAD 4 (5,71%) et 3 sans mutation retrouvée (8,57%).
- Le diagnostic clinique est confirmé par des critères de Curaçao chez 40 patients (88,89 %), dont 7 patients avec un score à 3 et 33 patients avec un score à 4.
- Quatorze patients (11,29%) rapportaient une dyspnée au début de leurs prise en charge.

DISCUSSION

Dans notre centre, la TDM Thoraco-Abdomino-Pelvienne est systématiquement réalisée au début de la prise en charge car elle permet, en plus de la recherche de MAVPs, de mettre en évidence des MAVs à l'étage abdominal associées, complétant ainsi les critères diagnostiques de Curaçao (32,33). Cet examen est ensuite répété à l'étage thoracique tous les 5 ans, ou plus précocément en cas d'évènement intercurrent : apparition ou majoration d'une dyspnée, contrôle d'embolisation.

Cependant il est intéressant de noter qu'une forte proportion de patients suivi dans notre échantillon ne se plaignaient pas de dyspnée lors du début de prise en charge (88,71 %), confirmant que le dépistage ne peut être basé de manière fiable sur ce seul symptôme. C'est pourquoi l'imagerie thoracique est le plus souvent possible complétée par des tests fonctionnels peu invasifs et non irradiant, qui vont apporter des données quantitatives sur le shunt droit-gauche et permettre un suivi dans l'évolution du patient d'une part, d'estimer le risque d'embolie paradoxale ou d'évènement infectieux, et éventuellement d'autre part, d'évaluer le succès d'un traitement par vaso occlusion.

Nous avons donc étudié l'intérêt de ces tests que sont l'ETTb et le THx dans ces différentes situations à partir de l'analyse de données recueillies rétrospectivement.

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence que l'ETTb, semble être l'examen le plus intéressant pour dépister la présence d'un SDG extra-cardiaque. En effet, elle présente une sensibilité de 84 % et une spécificité de 74,19 % en comparaison avec les résultats de la TDM, mais ce résultat, inférieur à celui obtenue dans la littérature (10,16), peut être améliorée losque l'on s'intéresse plus particulièrement aux résultats obtenus avec un praticien expérimenté dans la réalisation de cet examen, atteignant ainsi 93,75% de sensibilité et mettant ainsi en évidence son caractère opérateur dépendant (26,27).

Parmi les FP à l'ETTb (14.3%), tous correspondaient à un shunt modéré ou mineur à l'épreuve de bulles et 50% de ces examens présentaient une précision quantitative sur le nombre de micro bulles observés dans les cavités gauches (passage de moins d'une dizaine de bulles). Ceci est entre autre expliqué par la forte sensibilité de l'ETTb pouvant détecter la présence de micro fistule artério-veineuse non visualisable au scanner (15,16,22,34).

Par ailleurs, dans le cas ou la TDM n'est pas contributive, ce qui survient dans près de 7,4% des examens analysés, il apparaît que l'ETTb permet de donner des informations ayant un impact dans la suite dans la prise en charge du patient dans 100 % des cas (obtention d'un critère diagnostique supplémentaires conduisant à la confirmation d'une MRO, occlusion

incomplète d'une MAVP traitée par embolisation, épreuve négative permettant d'écarter le suivi par imagerie thoracique et surseoir à une éventuelle antibioprophylaxie).
Les épreuves de bulles ont aussi comme intérêt de pouvoir guider l'indication pour le patient à une antibioprophylaxie avant les procédures à risques et d'évaluer le risque d'embolie paradoxale. En effet, en l'absence de shunt droit gauche détecté à ce test, il ne sera pas proposé d'antibioprophylaxie systématique au patient.(1,35,36)

Le THx quant à lui semble être moins performant dans le dépistage des MAVP visibles scannographiquement. Cet examen détecte un shunt pathologique estimé à > 5% chez 61.54% des patients dans notre étude; en utilisant une DAV de référence de 4,4 %. Par rapport aux données de la littérature plus récentes, l'étude de Cottin et al. montre des résultats similaires à nos données (22). Cette étude rétrospective suggérait une sensibilité discrètement plus élevée (estimée jusqu'à 68%) du THx en comparaison à la TDM thoracique et l'artériographie pulmonaire, dans une sous population de patient de moins de 30 ans avec une pO_2 < 13 kPa ou plus agés de 30 ans avec une pO_2 < 12 kPa. Un seuil pathologique de 5 % a été utilisé dans cette étude mais en revanche elle ne précise pas la valeur de DAV utilisée. Velthuis et al. confirme ces données en comparant le THx avec l'ETTb chez 210 sujets (21). Bien que la fraction de shunt pathologique présentait une corrélation avec la mesure quantitative du nombre de microbulles dans les cavités gauches, le THx a confirmé un shunt estimé à plus de 5 % chez seulement 51 % des patients présentant une positivité à l'épreuve de bulles (respectivement 14, 20 et 72 % pour un grade de 1, 2 et 3 à l'ETTb).
Outre le fait qu'il existe un shunt physiologique minime chez tout individu sain en rapport avec les veines de thébésius et le système de perfusion bronchiolaire, il semble exister plusieurs autres sources d'erreurs entraînant des résultats faussement positifs ou négatifs dans cet examen. En effet, une fraction de shunt pathologique supérieure à 5 % était rapportée chez 88 % à 100 % des patients atteints de MAVP dans des études des années 1990 (37–45). Dines et Al. (43) ont montré dans leur étude un shunt pathologique estimé entre 9,5 % et 42 % chez 21 patients présentant une MAVP. Sluiter-Eringa et Al. (44) ont montré que 13 sur 14 patients avaient un shunt pathologique estimé à > 5 %. Le THx en utilisant un seuil pathologique de 5% a montré une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 71,4% chez 12 patients atteints de la MRO et présentant une MAVP confirmée par artériographie (45). Aucune de ces études ne précise les conditions de prélèvement et d'interprétation du THx (délai d'analyse du prélèvement inconnu, réalisation ou non

d’inspiration profonde durant le test, pourcentage de FiO2, valeurs de DAV utilisées non précisées).

L’hypothèse de la présence de plusieurs petites MAVPs visibles scannographiquement dans lesquelles l’absorption d’oxygène peut encore avoir lieu peut par exemple expliquer le taux élevé de faux négatifs dans notre étude et donc sa faible sensibilité. De plus, notre étude documente un shunt pathologique moyen de 6,9% chez 30% des patients sans MAVP au scanner thoracique (Faux Positifs). L’hypothèse de la présence d’une fraction de sang veineux mêlé lors de la réalisation du gaz du sang, (entrainant une diminution de la vraie pression partielle alvéolaire d’oxygène dans le prélèvement), peut expliquer la surestimation du degré de shunt. Par ailleurs, si le délai entre le prélèvement et l’analyse est élevé, il y a un risque de surestimation du shunt expliqué par une perte de la pression partielle en oxgène dans le prélèvement. Dans notre centre, le délai entre le prélèvement et l’analyse est systématiquement respecté (délai inférieur à 1 minute). C’est un élément pouvant expliquer la meilleure sensibilité des études précédentes par rapport à la notre.

De même, il faut noter que l’inhalation d’O_2 pur pendant une période de temps prolongée peut entraîner des atélectasies par absorption dans les alvéoles peu ventilées mais perfusées (remplacement de l’azote alvéolaire, gaz peu soluble qui évite le collapsus, par l’O_2 pur). Ces atélectasies peuvent aboutir à une surestimation du shunt (effet d’atélectasie de dénitrogenation). Il a été rapporté dans l’étude de Wagner et Al. (31) que la respiration d'oxygène à 100 % peut occasionnellement provoquer une élevation du shunt physiologique (jusqu'à 11 %) chez des sujets sains, en raison de ce phénomène de dénitrogénation complète de zone mal ventilée et de la présence de micro-atélectasie. La réalisation d’une profonde inspiration chaque minute aide à prévenir ce phénomène (39). Dans notre centre, une inspiration profonde est systématiquement demandée au terme de 15 minutes de respiration sous 100% de FiO2 afin de s’affranchir de ce phénomène. Par ailleurs, il faut noter que le shunt calculé par le THx représente la somme des shunts intra cardiaque et extra-cardiaque. La prévalence du FOP pouvant atteindre jusqu’à 25% dans la population générale, cette donnée est inconnue dans notre échantillon et peut être responsable d’une surestimation du calcul du shunt.

Une mesure précise de la DAV de teneur en oxygène permettrait d’augmenter la précision du THx, mais n’est pas réalisable en routine en raison de son caractère invasif. Cela nécessiterait de réaliser une mesure concomittante du débit cardiaque, ou de réaliser une mesure précise de la saturation veineuse en oxygène accessible uniquement par cathétérisme au niveau des cavités droites.

Notre étude semble montrer que la fiabilité du THx est corrélée aux valeurs de DAV supposées, donc du débit cardiaque et des conditions hémodynamiques du patient au moment du prélèvement. Il serait intéressant d'affiner ces seuils dans une étude prospective en mesurant avec précision le débit cardiaque par échocardiographie transthoracique, associée à une comparaison scannographique des MAVPs, notamment celles de tailles embolisables.

Bien que le THx ne paraisse pas suffisamment performant pour diagnostiquer la présence d'une MAVP, l'utilisation pour le suivi avec la recherche d'une aggravation du shunt pourait être utile. En effet, en nous intéressant au suivi au long cours des 124 patients atteints de la MRO dans notre centre, le THx semble être sensible dans la détection des MAVPs de taille embolisable (85,71 %) avec un shunt moyen estimé à 16,37 %. Ce shunt pathologique présente une diminution de plus de 50% de sa valeur dans 80% des cas après embolisation. Ces éléments concorde avec l'étude de Haitjema et Al. (37) qui rapporte un shunt moyen de 16,6% avant embolisation chez 97 % d'une série de 31 patients ayant bénéficié d'une embolisation de MAVP (en supposant une DAV de 5 et un seuil pathologique de 5%). D'autres études plus petites ont rapportés des shunts pathologiques estimés entre 14 et 55% chez des patients avant embolisation(38–42). Cette constatation dans notre étude préliminaire ouvre une voie sur l'intérêt d'une étude prospective recherchant le meilleur seuil au THx mettant en évidence l'apparition d'un shunt de taille embolisable au cours du suivi.

Dans le cadre du suivi post-embolisation chez les 124 patients atteints, 90,47 % des ETTb demeurent positives après une embolisation de MAVP. Nos données concordent avec l'étude de Lee et Al.(15) qui montre que 90% des ETTb demeurent positives chez 29 patients embolisés avec succès, même sans MAVP résiduelle visualisée à l'artériographie. Depietro et Al.(46) montrent aussi que plus de 90% des ETTb demeurent positives après embolisation, et constate qu'aucun shunt échographique de grade 1 ne correspondait à une MAVP de taille embolisable. Dans la cohorte de l'étude de Ming(18) l'échocardiographie de contraste est restée positive chez 90 % des patients qui ont eu une embolisation.

Les ETTb dans notre centre ne présentent néanmoins pas systématiquement une graduation quantitative précise du shunt. Cependant, le fait d'effectuer une graduation systématique du nombre de micro bulle présente une implication clinique en pré et post-embolisation, comme le montre le travail de Velthuis et Al. (34,47,48). En effet, les complications neurologiques en rapport avec des emboles paradoxaux sont rencontrées chez 14,2 % des shunts de grade 2 et 3 (respectivement entre 30 et 100 microbulles, et >

100 microbulles) (47) et les MAVPs de tailles embolisables chez 52,5 % de ces patients (34). Ces études montrent que les shunts de grade 1 à l'épreuve de bulle (< 30 microbulles) ne sont pas associés aux complications cérébrales, et sont prédictifs de l'absence de MAVP de taille embolisable. L'étude prospective de Karam et Al.(49) chez 92 enfants atteints de la MRO a montré qu'un grade 0 ou 1 à l'ETTb (selon la classification de Barzilai) pouvait vraisemblablement exclure la présence d'une MAVP et épargne l'irradiation du scanner thoracique chez 40% des enfants et adolescents dépistés.
Aussi afin de faciliter cette graduation quantitative du shunt, il serait intéressant d'évaluer l'apport de l'échographie doppler trans-crânien (EDTC) avec épreuve de bulle qui a démontré des performances supérieures à l'ETTb, pour le dépistage des SDG, notamment pour la recherche de foramen ovale perméable (FOP) (Recommandation EuroIntervention 2018)(51,52). D'autres études confirment ces données chez les patients atteints de la MRO, montrant entre autre une sensibilité similaire mais une meilleure spécificité de l'EDTC par rapport à l'ETT dans la détection des MAVPs (53,54). En l'absence de fenêtre temporale, l'échographie doppler des artères carotidiennes (EDAC) s'avère aussi être une alternative validée pour le dépistage des SDG (55,56).

La scintigraphie pulmonaire est un des examens utilisables pour rechercher un SDG mais cet examen est absent des recommandations récentes dans le cadre de la prise en charge de la MRO. Après injection intraveineuse de particules d'albumine marquées au 99mTc (l'albumine marquée étant retenue dans les vaisseaux pulmonaires chez le sujet sain), de multiples fixations extrapulmonaires (rénales, cérébrales et spléniques) sont retrouvées en cas de fistule artério-veineuse pulmonaire (3). Cette technique coûteuse n'est pas disponible dans tous les centres, et compte tenu de sa faible sensibilité, il n'est plus recommandé de le réaliser dans la MRO (1,22,35). Bien que réalisée uniquement sur 15 patients, nous observons une sensibilité de 66,67 % et une spécificité de 88,89 % dans notre étude. Ces données concordent avec l'étude de Cottin et Al.(22) qui trouvent une sensibilité de 71%, spécificité de 98 %, en comparaison au scanner thoracique et/ou l'artériographie.

Dans le cadre des grossesses et chez les patientes jeunes, un dépistage répété doit être envisagé avant la grossesse et en post-partum. Notre étude montre que 25% des femmes enceintes (2/8) dans notre centre ont présenté une majoration de leurs fractions de shunt pathologique dans l'année suivant l'accouchement, compatible avec l'apparition de MAVP de taille embolisable au scanner. Cette constatation suggère l'intérêt de réaliser un THx de

manière systématique chez les femmes jeunes atteintes de la MRO. Cet examen tout comme l'ETTb présente néanmoins des limites au cours de la grossesse, en raison de l'hypervolémie, de l'augmentation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la consommation d'oxygène qui rendent l'interprétation des résultats délicats. Par ailleurs, l'injection de produit de contraste par solution saline agité est considérée sûr pendant la grossesse mais des études rigoureuses n'ont pas été réalisées dans ce contexte(50,51).

Notre étude est originale car elle s'intéresse à la pratique courante de notre centre pour la prise en charge d'une maladie rare pour laquelle il existe peu de donnée permettant d'orienter la prise en charge.
Cependant elle présente aussi de nombreuses limites. Son mode de recueil rétrospectif entraine un biais de mesure notamment dû à l'évolution technologique des instruments d'imagerie mais aussi à un recueil imprécis de quelques rares THx (résultat quantitatif non chifffré et mentionné en « x » ou « X » en annexe), en lien avec l'absence de données archivées retrouvées (Gaz du sang).
Il existe aussi un biais de sélection car notre échantillon est composée d'une part de patient adressé pour une suspicion d'atteinte de MRO pour lequel nous recherchons une MAVP afin de participer au diagnostic positif de la maladie ; et d'une autre part, de patient atteint de la maladie pour lequel une recherche d'une MAVP ou d'une reperméabilisation de MAVP embolisé, est effectué en début de suivi pour la prévention des complications.
Enfin, la taille de notre échantillon, peut être responsable d'un manque de puissance mais est limité du fait de la faible prévalence de la pathologie étudiée.

Plus récemment, l'échographie doppler trans-crânien (EDTC) a démontré des performances supérieures à l'ETTb, pour le dépistage des SDG, notamment pour la recherche de foramen ovale perméable (FOP) (Recommandation EuroIntervention 2018)(52,53). D'autres études confirment ces données chez les patients atteints de la MRO, montrant entre autre une sensibilité similaire mais une meilleure spécificité de l'EDTC par rapport à l'ETTb dans la détection des MAVPs (54,55). En l'absence de fenêtre temporale, l'échographie doppler des artères carotidiennes (EDAC) avec épreuve de bulles s'avère aussi être une alternative validée pour le dépistage des SDG (56,57). Il serait pertinent d'étudier à l'avenir l'EDTC et l'EDAC en comparaison à l'ETTb dans la détection et distinction des shunt droit gauche intra et extracardiaque.

Conclusion

La tomodensitométrie est l'examen le plus utile à la phase initiale de la prise en charge car elle détecte les MAV pulmonaires mais aussi les MAVs à l'étage abdominal, permettant de rechercher les critères de Curaçao.

Notre étude descriptive rétrospective a permis d'évaluer l'apport des tests fonctionnels que sont l'ETTb et le THx pour obtenir des données complémentaires à l'imagerie thoracique.
Ainsi, l'ETTb se révèle être très performant dans la confirmation de la présence d'une MAVP mais aussi lors du suivi du patient. En effet, il est recommandé de réaliser une évaluation cardiaque annuelle chez les patients atteints de la MRO, notamment à la recherche de signe d'hypertension pulmonaire ou d'hyperdébit cardiaque, ce qui rend l'épreuve de bulle très accessible aux patients.
En revanche, il semble limité dans le contrôle post embolisation devant le taux élevé d'épreuve de bulles demeurant positive. Ainsi, cet examen doit être réalisé par un opérateur entraîné et pourrait être optimisé par la réalisation d'une quantification du SDG, possiblement à l'aide d'un écho-doppler transcrânien ou carotidien associé.

Le test d'Hyperoxie apparaît peu performant pour le diagnostic de MAVPs à la phase initiale d'une prise en charge mais présente un intérêt dans le suivi notamment s'il met en évidence une aggravation du SDG. De plus, après embolisation, nous observons une diminution de la fraction de shunt de plus de 50% de sa valeur avant embolisation dans la majorité des cas. Cependant, il semble exister de nombreux critères qui doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats, tel que les conditions de prélèvements ou encore le débit cardiaque, permettant d'adapter la DAV utilisée.

Ainsi, le Centre Hospitalier Universitaire de Caen semble disposer de tous les tests fonctionnels permettant une prise en charge optimale des malformations artério-veineuses pulmonaires, chez les patients adressés dans le cadre de la prise en charge d'une maladie de Rendu-Osler.

Bibliographie

1. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Ann Intern Med. 8 sept 2020;M20-1443.
2. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Respiration. 2017;94(4):315-30.
3. 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.
4. 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.
5. Majumdar S, McWilliams JP. Approach to Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Comprehensive Update. J Clin Med. 19 juin 2020;9(6):1927.
6. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: Cerebral ischemia and neurologic manifestations. Neurology. 10 oct 2000;55(7):959-64.
7. 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.
8. Bari O, Cohen PR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. Int J Womens Health. mai 2017;Volume 9:373-8.
9. Gershon AS, Faughnan ME, Chon KS, Pugash RA, Clark JA, Bohan MJ, et al. Transcatheter Embolotherapy of Maternal Pulmonary Arteriovenous Malformations During Pregnancy. Chest. févr 2001;119(2):470-7.
10. 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. Diagn Interv Imaging. sept 2013;94(9):835-48.
11. Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C. Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. Radiology. mars 1992;182(3):809-16.
12. Remy J, Remy-Jardin M, Giraud F, Wattinne L. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: clinical utility of three-dimensional helical CT. Radiology. juin 1994;191(3):657-64.
13. White RI, Pollak JS, Wirth JA. Pulmonary Arteriovenous Malformations: Diagnosis and Transcatheter Embolotherapy. J Vasc Interv Radiol. nov 1996;7(6):787-804.
14. Trerotola SO, Pyeritz RE. PAVM Embolization: An Update. Am J Roentgenol. oct 2010;195(4):837-45.
15. Lee WL, Graham AF, Pugash RA, Hutchison SJ, Grande P, Hyland RH, et al. Contrast Echocardiography Remains Positive After Treatment of Pulmonary Arteriovenous Malformations*. Chest. févr 2003;123(2):351-8.
16. 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. Eur Respir J. 1 janv 2009;33(1):85-91.
17. Chilvers ER, Peters AM, George P, Hughes JMB, Allison DJ. Quantification of right to left shunt through pulmonary arteriovenous malformations using 99Tcm albumin microspheres. Clin Radiol. nov 1988;39(6):611-4.
18. Ming DKY, Patel MS, Hopkinson NS, Ward S, Polkey MI. The ‘anatomic shunt test’ in clinical practice; contemporary description of test and in-service evaluation. Thorax. août 2014;69(8):773-5.
19. Saboo SS, Chamarthy M, Bhalla S, Park H, Sutphin P, Kay F, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. Cardiovasc Diagn Ther. juin 2018;8(3):325-37.

20. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P. Pulmonary Arteriovenous Malformations. Chest. août 1999;116(2):432-9.
21. Velthuis S, Vorselaars VMM, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Pulmonary Shunt Fraction Measurement Compared to Contrast Echocardiography in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia Patients: Time to Abandon the 100% Oxygen Method? Respiration. 2015;89(2):112-8.
22. Cottin V, Plauchu H, Bayle J-Y, Barthelet M, Revel D, Cordier J-F. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Am J Respir Crit Care Med. mai 2004;169(9):994-1000.
23. Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, Grande P, Pugash RA, Clarke JA, et al. Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. Am Heart J. févr 2001;141(2):243-6.
24. Cartin-Ceba R, Swanson KL, Krowka MJ. Pulmonary Arteriovenous Malformations. Chest. sept 2013;144(3):1033-44.
25. Al-Saleh S, Dragulescu A, Manson D, Golding F, Traubici J, Mei-Zahav M, et al. Utility of Contrast Echocardiography for Pulmonary Arteriovenous Malformation Screening in Pediatric Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Pediatr. juin 2012;160(6):1039-1043.e1.
26. Marriott K, Manins V, Forshaw A, Wright J, Pascoe R. Detection of Right-to-Left Atrial Communication Using Agitated Saline Contrast Imaging: Experience with 1162 Patients and Recommendations for Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. janv 2013;26(1):96-102.
27. van Gent MWF, Post MC, Snijder RJ, Swaans MJ, Plokker HWM, Westermann CJJ, et al. Grading of Pulmonary Right-to-Left Shunt With Transthoracic Contrast Echocardiography. Chest. mai 2009;135(5):1288-92.
28. Bonay M. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une hypoxémie. EMC - Médecine. oct 2004;1(5):393-405.
29. Chiang ST. A nomogram for venous shunt (QS/QT) calculation. Thorax. 1 sept 1968;23(5):563-5.
30. Mager JJ, Zanen P, Verzijlbergen F, Westermann CJJ, Haitjema T, Herk GV, et al. Quantification of right-to-left shunt with 99mTc-labelled albumin macroaggregates and 100% oxygen in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. 2002;8.
31. Wagner PD, Laravuso RB, Uhi RR, West JB. Continuous Distributions of Ventilation-Perfusion Ratios in Normal Subjects Breathing Air and 100% O_2. J Clin Invest. 1 juill 1974;54(1):54-68.
32. Cho SK, Do YS, Shin SW, Kim D-I, Kim YW, Park KB, et al. Arteriovenous Malformations of the Body and Extremities: Analysis of Therapeutic Outcomes and. J ENDOVASC THER. :12.
33. Andersen PE. Pulmonary arteriovenous malformations: a radiological and clinical investigation of 136 patients with long-term follow-up. 2018;7.
34. Velthuis S, Buscarini E, Mager JJ, Vorselaars VMM, Manfredi G, Danesino C, et al. Predicting the size of pulmonary arteriovenous malformations on chest computed tomography: a role for transthoracic contrast echocardiography. :10.
35. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff 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.
36. Velthuis S. Clinical Implications of Pulmonary Shunting on Saline Contrast Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(3):9.
37. Haitjema, T., T. T. C. Overtoom, C. J. J. Westermann, and J. W. J. Lammers. 1995. Embolisation of pulmonary arteriovenous malfor- mations: results and follow up in 32 patients. Thorax 50:719–723.
38. Jackson J. E., Whyte M. K. B., Allison D. J., Hughes J. M. B.Coil embolization of pulmonary arteriovenous malformations. Cor Vasa321990191196.
39. Chilvers ER, Whyte MKB, Jackson JE, Allison DJ, Hughes JMB. Effect of Percutaneous Transcatheter Embolization on Pulmonary Function, Right-to-Left Shunt, and Arterial Oxygenation in Patients with Pulmonary Arteriovenous Malformations. Am Rev Respir Dis. août 1990;142(2):420-5.
40. Terry PB, White RI Jr, Barth KH, Kaufman SL, Mitchell SE. Pulmonary arteriovenous

malformations. Physiologic observations and results of therapeutic balloon embolization. N Engl J Med. 1983 May 19;308(20):1197-200. doi: 10.1056/NEJM198305193082005. PMID: 6405268.
41. Pennington DW, Gold WM, Gordon RL, Steiger D, Ring EJ, Golden JA. Treatment of pulmonary arteriovenous malformations by therapeutic embolization. Rest and exercise physiology in eight patients. Am Rev Respir Dis. 1992 May;145(5):1047-51. doi: 10.1164/ajrccm/145.5.1047. PMID: 1586045.
42. Hartnell GG, Jackson JE, Allison DJ. Coil embolization of pulmonary arteriovenous malformations. Cardiovasc Intervent Radiol. 1990 Dec;13(6):347-50. doi: 10.1007/BF02578672. PMID: 2126990.
43. Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc. 1983 Mar;58(3):176-81. PMID: 6219255.
44. Sluiter-Eringa, H., N. G. Orie, and H. J. Sluiter. 1969. Pulmonary arte- riovenous fistula: diagnosis and prognosis in noncompliant patients. Am. Rev. Respir. Dis. 100:177–188.
45. Haitjema T, Disch F, Overtoom TThC, Westermann CJJ, Lammers J-WJ. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Med. nov 1995;99(5):519-24.
46. DePietro DM, Curnes NR, Chittams J, Ferrari VA, Pyeritz RE, Trerotola SO. Postembolotherapy Pulmonary Arteriovenous Malformation Follow-Up. Chest. mai 2020;157(5):1278-86.
47. Velthuis S. Grade of Pulmonary Right-to-Left Shunt on Contrast Echocardiography and Cerebral Complications. :7.
48. Velthuis S. Role of Transthoracic Contrast Echocardiography in the Clinical Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. :7.
49. 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.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. 2017. https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Guidelines-for-Diagnostic-Imaging-During-Pregnancy-and-Lactation?IsMobileSet=false. Accessed February 18, 2021.
51. Afari HA, Davis EF, Sarma AA. Echocardiography for the Pregnant Heart. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2021;23(8):55. doi:10.1007/s11936-021-00930-5.
52. Souteyrand G, Motreff P, Lusson J, Rodriguez R, Geoffroy E, Dauphin C, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. Eur J Echocardiogr. mars 2006;7(2):147-54.
53. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Frogoudaki A, Vrettou A-R, Ikonomidis I, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis: TCD vs TTE for PFO. Ann Neurol. avr 2016;79(4):625-35.
54. Manawadu D, Vethanayagam D, Saqqur M, Derksen C, Choy J, Khan K. Screening for Right-to-Left Shunts With Contrast Transcranial Doppler in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Stroke. mai 2011;42(5):1473-4.
55. Kijima Y, Gevorgyan R, McWilliams JP, Miller N, Noureddin N, Tobis JM. Usefulness of Transcranial Doppler for Detecting Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Am J Cardiol. avr 2016;117(7):1180-4.
56. Perren F, Kremer C, Iwanovski P, Savva E, Landis T. Detection of Right-to-Left Cardiac Shunt in the Absence of Transcranial Acoustic Bone: Detection of Right-to-Left Cardiac Shunt. J Neuroimaging. mai 2016;26(3):269-72.
57. Yanna-Schulze A, Schneider G, Maßmann A, Gräber S, Geisthoff UW. Carotid ultrasound for pulmonary arteriovenous malformation screening. Open Med [Internet]. 11 janv 2015 [cité 12 nov 2019];10(1). Disponible sur: https://www.degruyter.com/view/j/med.2015.10.issue-1/med-2015-0040/med-2015-0040.xml

Annexes

Annexe 1. Critères cliniques diagnostique de la maladie de Rendu-Osler (critère de Curaçao, tableau tiré de http://amro-hht-france.org/)

Les critères diagnostiques de Curaçao, 1997

Epistaxis	Hémorragies nasales **spontanées**, **répétées** et **irrégulières**, qui peuvent conduire à une anémie chronique.
Télangiectasies	Dilatations terminales des vaisseaux sanguins ou lésions, cutanées (localisées sur les lèvres, doigts, visage, mains et pieds) et muqueuses (face interne des lèvres, langue, palais, muqueuse nasale et digestive).
Atteinte familiale	L'existence d'au moins un parent au premier degré avec un diagnostic de la MRO. Dû au caractère autosomique dominant, ce critère est validé dans plus de 86% des cas. La pénétrance est quasi complète vers 50 ans. L'expressivité est très variable, allant des formes néo-natales aux adultes asymptomatiques.
Malformations artério-veineuse (MAV)	Une atteinte viscérale peut remplacer l'un des trois signes précédents dans le diagnostic positif. La localisation des MAV peut être : • pulmonaire, 30-50% des malades • hépatique, 30-80% des malades • neurologique, 8-25% des malades • au niveau de l'appareil digestif

Annexe 2. Groupe TDM thoracique versus ETTb (« 0 » signifiant l'absence de MAVP ; « 1 » signifiant la présence de MAVP ; « 2 » signifiant un examen douteux ; « X » signifiant l'absence de donnée retrouvée).

Numéro de patient	TDM	ETTb
2	0	0
8	0	1
10	0	0
22	0	1
27	0	1
31	0	0
35	0	0
42	0	0
44	0	1
45	0	0
58	0	0
61	0	0
65	0	0
67	0	0
68	0	0
71	0	0
74	0	0
75	0	1
82	0	0
85	0	0
96	0	0
98	0	1
99	0	0
106	0	0
108	0	0
113	0	0
114	0	1
155	0	0
169	0	0
179	0	1
3	1	1
12	1	1
15	1	1
19	1	1
23	1	1
25	1	1
29	1	0
30	1	1
37	1	1
39	1	1
50	1	1
60	1	1
68	1	1
70	1	1
72	1	1
77	1	1
78	1	1
79	1	1
80	1	1
94	1	1
95	1	0
97	1	1
115	1	0
150	1	0
151	1	1
4	2	0
11	2	1
53	2	0
55	2	0
73	2	0
120	2	1
121	2	0
133	2	0
175	2	1
149	0	0

Annexe 3. Groupe TDM versus THx (Données des DAV en % ; « 0 » signifiant l'absence de MAVP ; « 1 » signifiant la présence de MAVP ; « 2 » signifiant un examen douteux ; « X » signifiant l'absence de donnée retrouvée).

Numéro de patient	TDM	THX	DAV de référence	DAV de 3	DAV de 4,5	DAV de 6
8	0	0	1,8	2,7	1,8	1,3
49	0	1	5,8	8,3	5,7	4,3
58	0	0	0,9	1,4	0,8	0,7
67	0	0	3,8	5,5	3,7	2,8
68	0	0	4,1	5,9	4	3
71	0	1	5,5	7,9	5,4	4,1
82	0	0	4,3	6,2	4,2	3,2
85	0	1	6,8	9,7	6,7	5,1
91	0	0	4,1	5,9	4	3,1
96	0	1	6,7	9,5	6,6	5
98	0	0	0,7	1,1	0,7	0,5
99	0	0	4,2	6,1	4,1	3,1
101	0	0	1,5	2,2	1,5	1,1
106	0	1	9,2	13	9,1	6,9
108	0	1	7,4	10,5	7,2	5,5
111	0	0	1,7	2,5	1,7	1,3
113	0	0	3,1	4,4	3	2,3
155	0	0	2,2	3,2	2,1	1,6
149	0	0	3,2	4,7	3,2	2,4
179	0	0	3,1	4,4	3	2,3
12	1	1	x	18	x	10
13	1	1	6,2	8,8	6,1	4,6
15	1	1	>25			
30	1	0	4,7	6,8	4,6	3,5
39	1	0	1,8	2,7	1,8	1,4
56	1	1	9,5	13,4	9,3	7,2
57	1	1	8,6	12,2	8,5	6,5
70	1	0	4,4	6,4	4,3	3,3
78	1	1	33,3	42,2	32,8	26,8
79	1	0	4,5	6,4	4,4	3,3
94	1	1	23,1	30,6	22,8	18,1
115	1	0	X	X	X	X
118	1	1	5,7	8,1	5,6	4,2
36	2	1	18	24,4	17,7	13,9
53	2	0	3,4	4,9	3,3	2,5
55	2	0	3,8	5,4	3,7	2,8
120	2	1	X	37	X	23
121	2	0	X	5	X	3
133	2	1	5,2	7,5	5,1	3,9

Annexe 4. Groupe des patients ayant bénéficié des 3 examens (Données des DAV en % ; « 0 » signifiant l'absence de MAVP ; « 1 » signifiant la présence de MAVP ; « 2 » signifiant un examen douteux ; « X » signifiant l'absence de donnée retrouvée).

Numéro de patient	TDM	ETTb	THX	DAV de référence	DAV de 3	DAV de 4,5	DAV 6
8	0	1	0	1,8	2,7	1,8	1,3
58	0	0	0	0,9	1,4	0,8	0,7
67	0	0	0	3,8	5,5	3,7	2,8
68	0	0	0	4,1	5,9	4	3
71	0	0	1	5,5	7,9	5,4	4,1
82	0	0	0	4,3	6,2	4,2	3,2
85	0	0	1	6,8	9,7	6,7	5,1
96	0	0	1	6,7	9,5	6,6	5
98	0	1	0	0,7	1,1	0,7	0,5
99	0	0	0	4,2	6,1	4,1	3,1
106	0	0	1	9,2	13	9,1	6,9
108	0	0	1	7,4	10,5	7,2	5,5
113	0	0	0	3,1	4,4	3	2,3
155	0	0	0	2,2	3,2	2,1	1,6
179	0	1	0	3,1	4,4	3	2,3
149	0	0	0	3,2	4,7	3,2	2,4
12	1	1	1	x	18	x	10
15	1	1	1	>25			
30	1	1	0	4,7	6,8	4,6	3,5
39	1	1	0	1,8	2,7	1,8	1,4
70	1	1	0	4,4	6,4	4,3	3,3
78	1	1	1	33,3	42,2	32,8	26,8
79	1	1	0	4,5	6,4	4,4	3,3
94	1	1	1	23,1	30,6	22,8	18,1
115	1	0	0	X	X	X	X
53	2	0	0	3,4	4,9	3,3	2,5
55	2	0	0	3,8	5,4	3,7	2,8
120	2	1	1	X	37	X	23
121	2	0	0	X	5	X	3
133	2	0	1	5,2	7,5	5,1	3,9

Annexe 5. Groupe des patients ayant présentés un TDM thoracique avec doute sur une MAVP ou doute sur une reperméabilisation (Données des DAV en % ;« 0 » signifiant l'absence de MAVP ; « 1 » signifiant la présence de MAVP ; « 2 » signifiant un examen douteux ; « X » signifiant l'absence de donnée retrouvée).

Numéro de patient	TDM	ETTb	THX	DAV ref	DAV 3	DAV 4,5	DAV 6
4	2	0					
53	2	0	0	3,4	4,9	3,3	2,5
55	2	0	0	3,8	5,4	3,7	2,8
120	2	1	1	X	37	X	23
121	2	0	0	X	5	X	3
133	2	0	1	5,2	7,5	5,1	3,9
11	2	1					
73	2	0					
175	2	1					
36	2		1	18	24,4	17,7	13,9

Annexe 6. Groupe des patients ayant bénéficié d'un test d'hyperoxie avant embolisation (Données des DAV en %, « X » signifiant l'absence de donnée retrouvée).

Numéro de patient	THX pré embolisation	DAV de référence	DAV de 3	DAV de 4,5	DAV de 6
12	Positive	X	18	X	10
56	Positive	9,5	13,4	9,3	7,2
57	Positive	8,6	12,2	8,5	6,5
78	Positive	33,3	42,2	32,8	26,8
94	Positive	23,1	30,6	22,8	18,1
115	Négative	X	X	X	X
120	Positive	X	37	X	27

Annexe 7. Patients ayant bénéficié d'une scintigraphie pulmonaire et d'une TDM Thoracique (« 0 » signifiant examen négatif et « 1 » signifiant examen positif).

Numéro de Patient	TDM	Scinti
12	1	1
36	1	1
68	0	0
72	1	1
85	0	0
94	1	1
96	0	1
97	1	0
98	0	0
99	0	0
106	0	0
113	0	0
115	0	0
118	1	0
121	0	0

Annexe 8. Groupe des patients ayant bénéficié des 3 examens avec résultats du THx données en utilisant une DAV de 6 (Données du THx en % ; « 0 » signifiant l'absence de MAVP ; « 1 » signifiant la présence de MAVP ; « 2 » signifiant un examen douteux ; « X » signifiant l'absence de donnée retrouvée).

Numéro de patient	TDM	ETTb	THx DAV de 6	DAV 6
8	0	1	0	1,3
58	0	0	0	0,7
67	0	0	0	2,8
68	0	0	0	3
71	0	0	0	4,1
82	0	0	0	3,2
85	0	0	1	5,1
96	0	0	0	5
98	0	1	0	0,5
99	0	0	0	3,1
106	0	0	1	6,9
108	0	0	1	5,5
113	0	0	0	2,3
155	0	0	0	1,6
179	0	1	0	2,3
149	0	0	0	2,4
12	1	1	1	10
15	1	1	1	X
30	1	1	0	3,5
39	1	1	0	1,4
70	1	1	0	3,3
78	1	1	1	26,8
79	1	1	0	3,3
94	1	1	1	18,1
115	1	0	0	X
53	2	0	0	2,5
55	2	0	0	2,8
120	2	1	1	23
121	2	0	0	3
133	2	0	0	3,9

Annexe 9. Télangiectasies cutanéo-muqueuses. Iconographie du Pr Anne DOMPMARTIN, avec accord des patients, Service de Dermatologie du CHU de Caen.





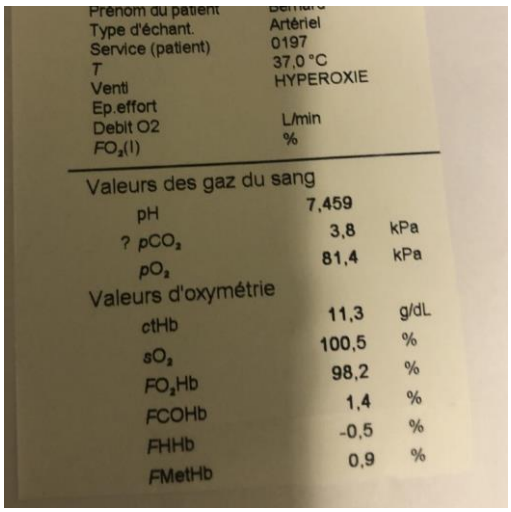




Annexe 10. Iconographie personnelle, avec accord du patient et tableur excel du Professeur Hervé Normand, Service des Explorations Fonctionnelles du CHU de Caen.







Prénom du patient	Bernard
Type d'échant.	Artériel
Service (patient)	0197
T	37,0 °C
Venti	HYPEROXIE
Ep.effort	
Debit O2	L/min
$FO_2(I)$	%
Valeurs des gaz du sang	
pH	7,459
? pCO_2	3,8 kPa
pO_2	81,4 kPa
Valeurs d'oxymétrie	
ctHb	11,3 g/dL
sO_2	100,5 %
FO_2Hb	98,2 %
FCOHb	1,4 %
FHHb	-0,5 %
FMetHb	0,9 %

		Quotient respiratoire	0,825
FiO2 (%)	100		
PaO2 (kPa)	81,4	X	0
Sat Fonctionnelle (%)	100		
PaCO2 (kPa)	3,8		
PB (Torr)	752	PAO2	676,5
Hb (g/dl)	11,3	Sat Fractionnelle (%)	97,7
HbCO (%)	1,4	CC'O2	17,442889
MetHb (%)	0,9	CaO2	17,238289
DAV 1	3		
DAV 2	4,5		
DAV 3	6		
DAV de référence[1]	4,4		
Shunt 1 (%)	6,4		
Shunt 2 (%)	4,3		
Shunt 3 (%)	3,3		
Shunt pour DAV de réference[1] (%)	4,4	Limite supérieure de la normale: **5%**[1]	

[1]Van Gent, M. W., M. C. Post, J. G. Luermans, R. J. Snijder, C. J. Westermann, H. W. Plokker, T. T. Overtoom and J. J. Mager (2009). "Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study." Eur Respir J 33(1): 85-91.

Tableau Excel et Gaz du sang illustrant l'estimation de la fraction d'un shunt au test d'Hyperoxie. En jaune, les éléments rapportés au Gaz du sang après 20 minutes de respiration sous 100% de FiO2. En rouge, les estimations de shunt selon une différence artério veineuse de 3 (shunt 1), de 4.4 (shunt pour DAV de référence), de 4.5 (shunt 2) et de 6 (shunt 3).

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : WU ANDRE

TITRE DE LA THESE :

Évaluation de la stratégie diagnostique et du suivi des malformations artério-veineuses pulmonaires, chez les patients suspects d'être atteints, ou atteints de la maladie de Rendu-Osler. Etat des lieux au CHU de Caen.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Il existe plusieurs méthodes pour diagnostiquer et suivre les malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) chez des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler (MRO). Le scanner thoracique avec ou sans injection de produit de contraste (TDM) est l'examen réalisé en première intention dans notre centre lors d'une prise en charge initiale. Il peut être complété des épreuves fonctionnels tels que l'échocardiographie avec épreuve de bulle (ETTb) ou encore le test d'hyperoxie (THx).
Notre étude évalue l'apport de ces deux examens fonctionnels dans la prise en charge des patients suivi au CHU de Caen. Nous avons inclus 74 patients ayant bénéficié d'une TDM thoracique et d'une ETTb et/ou d'un THx rapprochés.
La Sensibilité et la Specificité calculée étaient respectivement de 84% et 74,19 % pour l'ETTb et de 61,54 % et 70 % pour le THx, en utilisant une différence artério-veineuse (DAV) de 4,4 et un seuil de shunt pathologique de 5%. Il existe plusieurs sources d'erreurs dans ces deux examens tel que le caractère opérateur dépendant pour l'ETTb ou, la variabilité du shunt pathologique calculée selon la DAV supposée ou les conditions de prélèvements du gaz du sang.
L'ETTb semble être l'examen le plus performant pour le dépistage des MAVP et notamment en cas de TDM non contributif et le THx apparaît pertinent dans le suivi pré et post-embolisation, grâce à son évaluation objective quantitative du shunt. L'intérêt d'un suivi quantitatif du shunt à travers ces deux examens fonctionnels présente une implication clinique intéressant dans le suivi au long cours.

MOTS CLES : Maladie de Rendu-Osler, Télangiectasie hémorragique héréditaire, malformation artério-veineuse pulmonaire, test d'hyperoxie, echocardiographie transthoracique de contraste, shunt droit-gauche.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS **:**

Diagnostic and follow-up assessment of pulmonary arteriovenous malformations in patients suspected of having or suffering from Rendu-Osler disease. Situation analysis in the University Hospital of Caen.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS:

There are several methods for screening and monitoring pulmonary arteriovenous malformation (PAVMs) in patients with Rendu-Osler disease (ROD). The chest computerized tomography (CT scan) with or without contrast product injection is the first line examination performed in our center in the initial management.
It can be supplemented by functional tests such as trans-thoracic contrast echocardiography (TTCE) or hyperoxia test (100% oxygen method).
Our study assesses the contribution of these two functional examinations in the management of patients followed at the Caen University Hospital.
We included 74 patients who underwent chest CT and close TTCE and/or hyperoxia test.
The calculated Sensitivity and Specificity were 84 % and 74,19 % for TTCE, and 61,54% and 70 % for the 100% oxygen method test respectively, using an arteriovenoux difference (AVD) of 4.4 and a shunt tresholds values of 5%.
There are several sources of error in these two exams, such as the operator dependant character for the TTCE, or the variability of the calculated shunt according to the assumed AVD or the arterial blood gases sampling conditions.
TTCA seems to be the most efficient test for screening for PAVM, especially in the event of non-contributory chest CT and hyperoxia appears relevant in pre and post-embolisation follow up, thanks to its objective quantitative evaluation of the shunt.
Quantitative follow-up of the PAVM through these two functional examinations has a relevant clinical implication in the long-term follow-up

KEY WORDS : Rendu-Osler disease, Hereditary hemorrhagic telangiectasia, Pulmonary arteriovenous malformations, Hyperoxia test, 100% oxygen method, trans-thoracic contrast echocardiography, right – left shunt.