

Hôpital Ambroise-Paré

AP-HP. Université Paris-Saclay

MALADIE DE RENDU OSLER ou HHT

Docteur Sandra BLIVET

Cas Clinique

Melle X 19 ans se réveille le 18/12/2020 vers 10h30 avec une sensation de faiblesse jambe droite et elle chute, elle peut bouger sa jambe mais présente une anesthésie de l'hémicorps droit. Vers 11h, elle constate des difficultés pour parler et son père l'emmène aux urgences.

Les médecins constatent des troubles phasiques et l'absence de déficit moteur ou sensitif.

IRM cérébrale à 14h: accident vasculaire cérébral ischémique sylvien superficiel gauche.

Début de thrombolyse IV à 14h30-15h et transfert en neurologie à Lariboisière.

Cas Clinique : évolution

Melle X récupère rapidement avec la thrombolyse IV, elle conserve un léger manque du mot objectivé par les orthophonistes et rentre chez elle le 20/12/2020.

La cause de l'AVC est retrouvée: épistaxis depuis l'enfance, père atteint de Rendu Osler, scanner thoracique retrouvant des malformations artério-veineuses pulmonaires multiples (MAVP) qui nécessitent une embolisation, responsables d'embolie paradoxale .

Melle X est hospitalisée à APR pour embolisation du 13 au 15/1/2021: 2 MAVP sont embolisées (LSD et LID), les autres sont très petites et ne nécessitent aucun traitement, en dehors d'une antibioprophylaxie.

MRO ou HHT une maladie génétique

- **Maladie vasculaire dysplasante multisystémique, caractérisée par des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artérioveineuses d'organes profonds, monogénique à transmission autosomique dominante**
- **À expression et pénétrance variable (>98% au-delà de 50 ans)**
- **Maladie vasculaire rare 1/5000 individus (plus dans certaines régions: Ain, Jura, Deux Sèvres)**
- **2 gènes ENG et ACVLR1 représentent environ 80% des mutations génétiques retrouvées**

Une maladie génétique

■ Endogline (HHT1) : environ 44% des mutations

- ▶ chromosome 9; appartient à la famille des récepteurs du TGF β (récepteur T_{III})
- ▶ particulièrement exprimée dans les cellules endothéliales, les monocytes activés et les macrophages tissulaires

■ ACVLR1 (HHT2) : environ 52% des mutations

- ▶ chromosome 12; appartient à la famille des récepteurs du TGF β (récepteur T_I)
- ▶ exprimée principalement dans les cellules endothéliales et dans les tissus richement vascularisés comme le poumon et le placenta

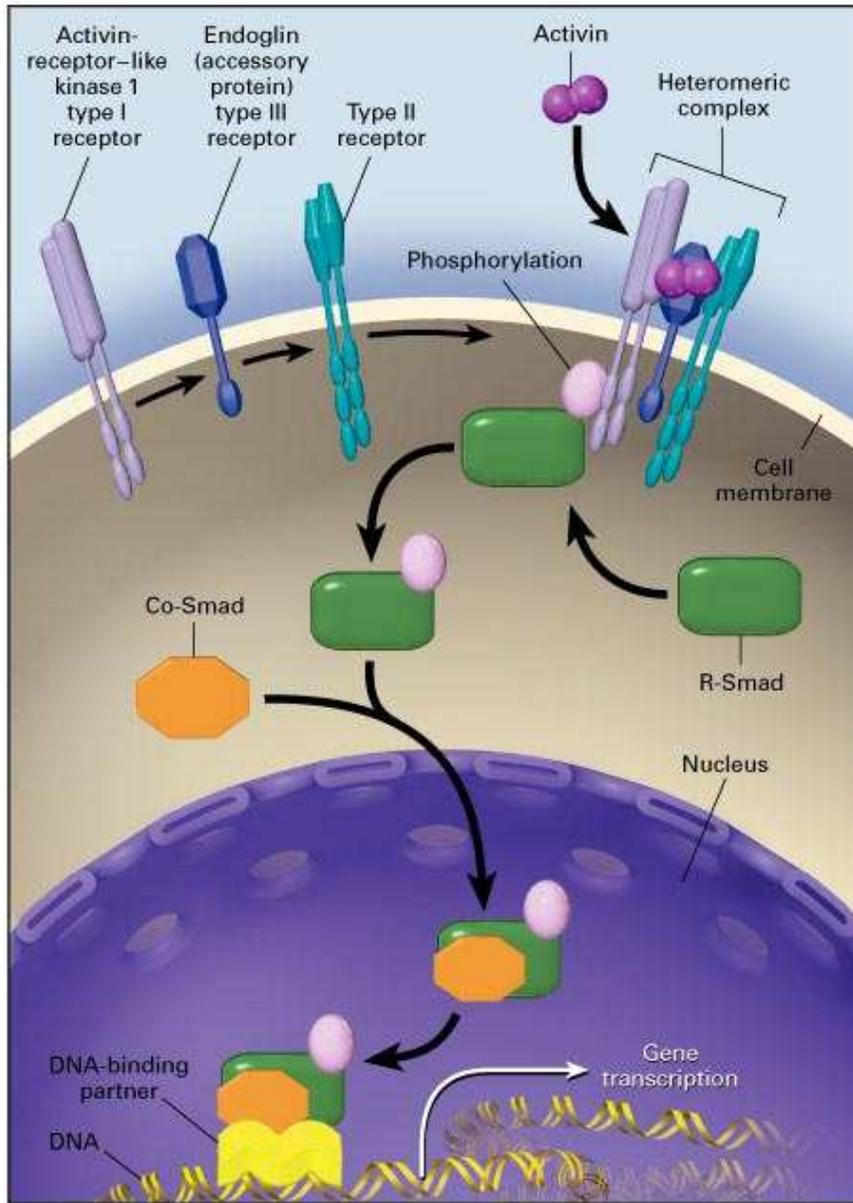
■ Smad4 : environ 1% des mutations

- ▶ Chromosome 18
- ▶ Forme rare de MRO associée à la polypose juvénile
- ▶ Smad4 aussi impliquée dans la voie du TGF β ,

■ GGF2 (BMP 9) (HHT5)



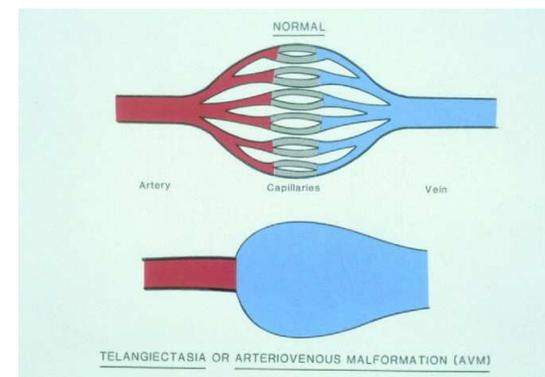
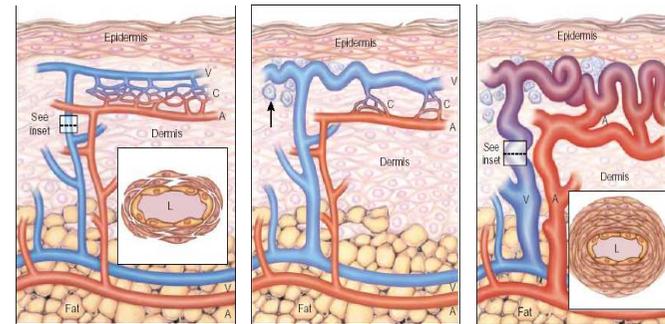
Mc Donald J et al , GeneReviews 2021:24/11



Les lésions histologiques

■ Deux types de lésions histologiques:

- ▶ **Télangiectasies** : dilatations de veinules post-capillaires – peau, muqueuses ORL et buccales, tractus intestinal, ... -
- ▶ **Malformations artério-veineuses** : communications directes entre une (ou plusieurs) artère(s) et une (ou plusieurs) veine(s) reliées par un mince sac anévrysmal – poumon, cerveau, foie, ...-



Présentation clinique et évolution

- La MRO n'est pas visible à la naissance et se développe avec le temps
- Les télangiectasies cutanéomuqueuses apparaissent au cours de la vie et deviennent plus visibles et symptomatiques avec les années (symptômes présents >98% après 50 ans)
- Les MAV cérébrales sont souvent présentes dès la naissance
- Les MAV pulmonaires se développent principalement lors de la puberté mais peuvent grossir lentement après (en particulier avec la grossesse)
- Les MAV hépatiques et digestives se développent progressivement au cours de la vie

Manifestations cliniques après 50 ans

- Epistaxis : > 90% et anémie ferriprive fréquente
- Télangiectasies (peau, muqueuses): >90%
- Malformations artério-veineuses pulmonaires: 50%
- Saignements digestifs: 11- 40%
- Malformations artério-veineuses hépatiques :40-70%
- Malformations artério-veineuses cérébrales: 5-25%
- Malformations artério-veineuses médullaires: 1%
- Malformations artério-veineuses rénales, oculaires, coronaires, osseuses, urogénitales, spléniques... : < 1%

MRO: critères cliniques diagnostiques

- ▶ Critères de Curaçao *Shovlin CL, Am J Med Genet. 2000;91:66-67*
- ▶ La présence de 3 **critères**/ 4 permet d'affirmer le diagnostic
 - *Histoire familiale (un parent atteint au 1^{er} degré)*
 - *Télangiectasies cutanéomuqueuses (lèvres, cavité buccales, pulpe des doigts et nez)*
 - *Epistaxis*
 - *Atteinte viscérale:*
 - MAV pulmonaires
 - MAV hépatiques
 - MAV cérébrales ou spinales
 - Télangiectasies digestives

MRO: Epistaxis

- Spontanées, récurrentes, souvent nocturnes
- Elles apparaissent modérées dans l'enfance pour se majorer dans les décennies suivantes
- >90% après 50 ans
- Responsables d'anémie ferriprive et d'hémorragies aiguës

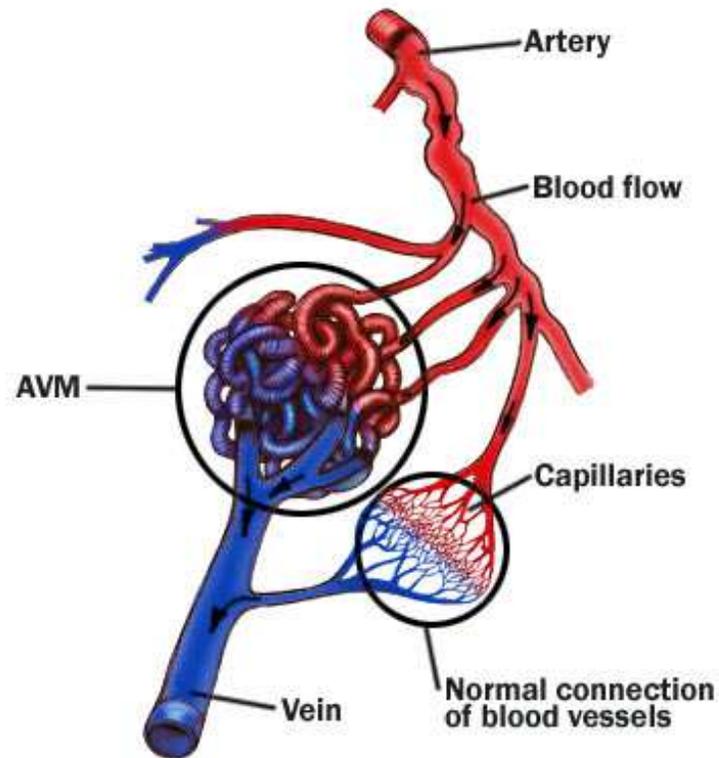


MRO: télangiectasies cutanées ou muqueuses

- Lèvres, cavité buccale, pulpe des doigts, >90% après 50 ans



Malformation artério-veineuse



MAV Pulmonaires

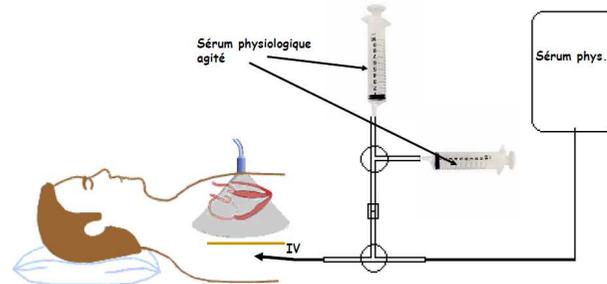
- Environ 50% des patients: les MAV Pulmonaires peuvent être uniques, multiples voire diffuses (avec une prédilection pour les lobes inférieurs → orthodéoxie) développées sur la circulation pulmonaire (95%)

- Symptômes
 - Le plus souvent asymptomatiques
 - Shunt droite-gauche
 - Hypoxie +/- dyspnée;
 - AVC/ AIT
 - Abscès cérébral
 - Migraine
 - Accident de décompression

 - Hémoptysie
 - Hémothorax

Diagnostic des MAV pulmonaires

➤ Echocardiographie de contraste



➤ TDM thoracique



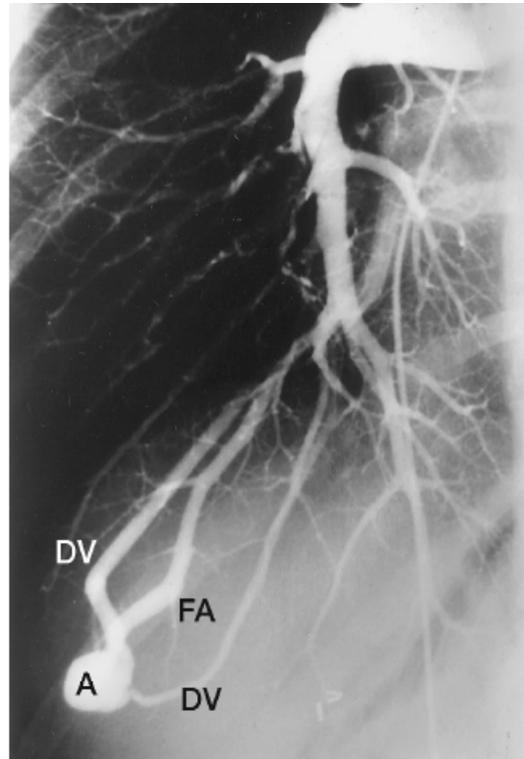
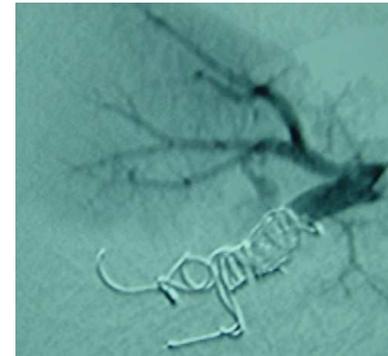
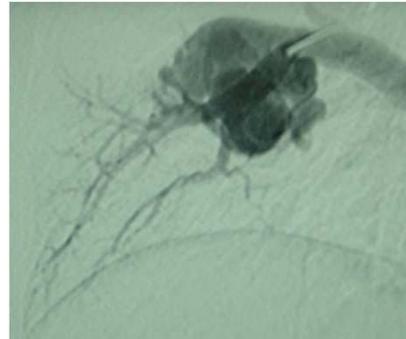
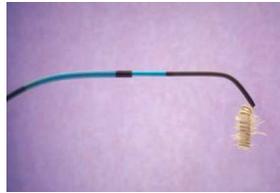


Figure. Pulmonary angiogram demonstrates a single arteriovenous malformation comprising an aneurysmal dilation (A), a feeding artery (FA), and two draining veins (DV).

Moussouttas et al. Neurology 2000

Traitement des MAV Pulmonaires

- Embolisation pour tous les adultes, et pour les enfants si l'artère afférente $\geq 2,5-3\text{mm}$



- Antibioprophylaxie systématique

MAV Hépatiques

- Retrouvées dans 40 à **70%** des cas, **le plus souvent asymptomatiques (<10% d'atteintes symptomatiques)**
- Shunt Artère hépatique vers veine hépatique
 - Débit cardiaque augmenté \pm IVD-IVG
 - Hypertension artérielle pulmonaire (post-cap)
- Shunt Artère hépatique vers veine portale:
 - Hypertension portale
- Shunt Veine portale vers veine hépatique:
 - Ischémie biliaire

MAV Hépatiques

- Symptômes
 - Rares +++, très souvent aucun symptômes
 - Dyspnée, Asthénie
 - Débit cardiaque augmenté, insuffisance cardiaque (dans les formes très sévères)
 - Douleur abdominale
- Diagnostic : écho-doppler abdominal ou TDM abdominal avec IV ou IRM hépatique avec Gadolinium

Traitement des MAV Hépatiques

- Eviter la biopsie hépatique
- Eviter l'embolisation artérielle hépatique
- Traiter l'insuffisance cardiaque
- Traitement anti-angiogénique (Bévacizumab) proposé en cas d'insuffisance cardiaque à haut débit
- Discuter la transplantation hépatique dans les cas les plus sévères en centres spécialisés

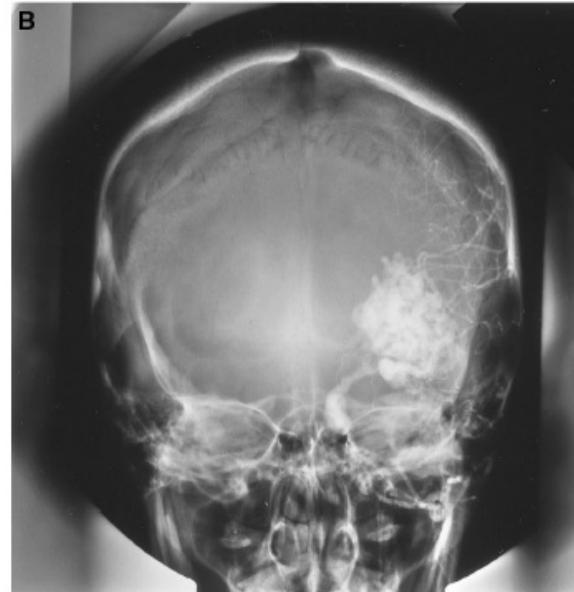
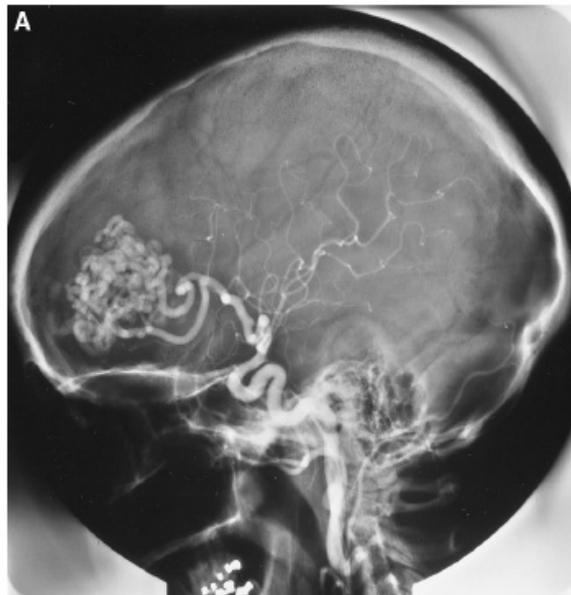
MAV Digestives hautes ou basses

- Recherchées en cas de saignement chronique occulte et d'anémie inexplicquée; ET Bilan systématique si SMAD 4 ! Risque de cancer



MAV Cérébrales

- Prévalence dans la Maladie de Rendu Osler
 - 8% avec ACVLR1
 - 10 à 25% avec Endogline
- Hémorragie rare dépend du type de MAV
 - Pour les MAVC (risque de 0,5% par an plus faible que dans la population générale)
- Migraines, céphalées
- Epilepsie
- Traitement : discuté en neuroradiologie interventionnelle embolisation, radiothérapie, microchirurgie, abstention



Maier et al. Stroke 2001

Traitements antiangiogéniques et MRO

- Anticorps anti VEGF: Bevacizumab IV(Avastin)
- Antiangiogénique utilisant la voie Tyrosine kinase inhibiteur avec
 - Pazopanib
 - Nintedanib (Ofev)
- Tacrolimus agissant comme activateur de la cascade BMP9-ACVRL1-BMPRI-Smad et restaurant l'activité TGF

Protocoles de recherche récents

