

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 300

**TELANGIECTASIE HEMORRAGIQUE HEREDITAIRE :
ASPECTS GENETIQUES, MOLECULAIRES
ET MANIFESTATIONS CLINIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Nabil RAIHANI
Né le 05 Juin 1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Télangiectasie – Epistaxis – Malformation vasculaires cutaneo-muqueuses –
Modulateurs de l'angiogenèse.

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. F. JABOURIK Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie	} JUGES
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie



Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





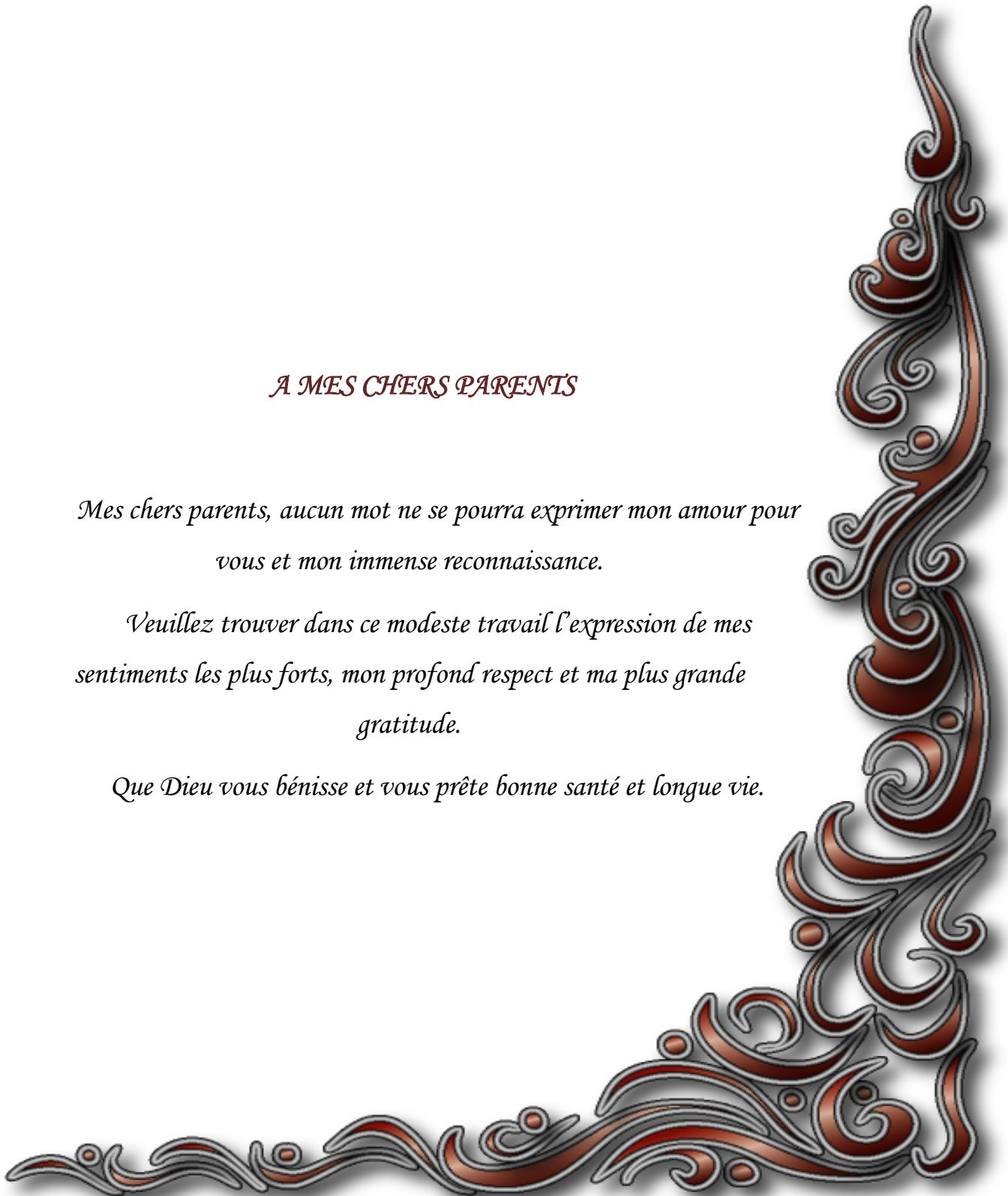
DEDICACES

A MES CHERS PARENTS

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



A MES FRÈRES AMINE ET OTTMANE,

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours de
préparation, je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et
affection. Que dieu vous protège.*

A MA SŒUR ILHAM,

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous
dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde
pour vous et mon beaux frère BADR*





REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELALI BENTAHILA*

*Chef de service pédiatrie 4
Hôpital HER, CHIS – Rabat*

*Nous sommes très honorés par votre présence dans
la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences
professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos
étudiants.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail
en témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.*



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame LE PROFESSEUR, JABOURIK, F

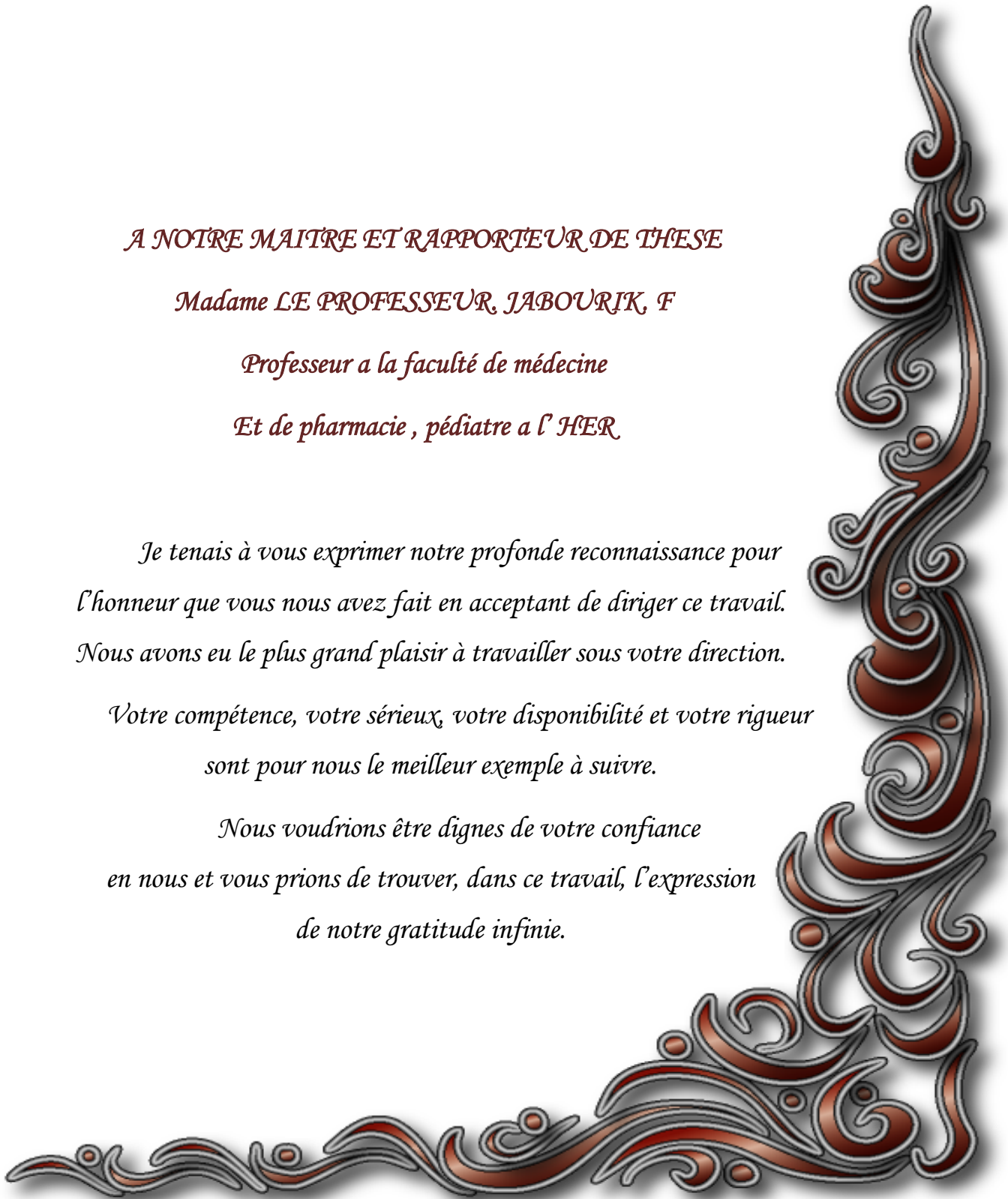
Professeur a la faculté de médecine

Et de pharmacie , pédiatre a l'HER

*Je tenais à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour
l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.
Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur
sont pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de votre confiance
en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression
de notre gratitude infinie.*



A NOTRE MAITRES ET JUGES DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR SAKINA EL HAMWAOU
Professeur de microbiologie, service d'hygiène et médecine de collectivité
Hôpital HMI MED 5 – Rabat

Vous me faites un grand honneur en acceptant
de juger ce travail.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude et
mon respect les plus sincères.



*A NOTRE MAÎTRES ET JUGES DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR SAIDA TELLAL
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE
CHEF DU SERVICE DE LA FORMATION CONTINUE
Hôpital HMI MED 5 – Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger
parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle
seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail,
le témoignage de notre grand respect.*





*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Abréviations

ACVRL1 (ALK1)	: Activin Receptor Like Kinase 1
ADN	: Acide désoxyribonucléique
BH4	: tétrahydrobioptérine 4
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
CML	: cellules musculaires lisses
DPC4	: Deleted in Pancreatic Carcinoma locus
dpp	: decapentaplegic
ENG	: Endogline
eNOS	: endothelial nitric oxyde synthase
GDF2	: Growth Differentiation Factor
HHT ou THH	: Télangiectasie Hémorragique Hériditaire
Hsp90	: heat shock protein 90
Cells Id	: Inhibiteurs de la différenciation
JPHT	: Syndrome de polypose juvénile associé à
LOH	: Loss of Hétérozygotie ou perte de l'hétérozygotie
MADH4	: Mothers Against dpp Homolog 4
MAV	: Malformations artério-veineuses
MMPs	: métalloprotéases
MRCAs	: Most Recent Common Ancestors

PAH	: Hypertension Artérielle Pulmonaire
PAI	: Plasminogen Activator Inhibitor
PDGF-B	: Platelet-Derived Growth Factor B
RGD	: Arg-Gly-Asp
R-SMAD	: Recepteur Smad
Smad	: Small+ Mad
Smurfs	: Smad Ubiquitin Regulatory Factors
SNO-Hb	: S- nitroso-hemoglobin
snRNP	: small nuclear ribonucleoproteins
SOD	: Superoxyde dismutase
TGF β	: Transforming Growth Factor β
THH1	: Télangiectasie Hémorragique Héréditaire du type 1
THH2	: Télangiectasie Hémorragique Héréditaire du type 2
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
VEGF	: Vascular Endothélial Growth Factor
VSMCS	: cellules musculaires lisses vasculaires

Liste des figures :

- Figure 1:** Représentation schématique d'une évolution d'une télangiectasie cutanée
- Figure 2 :** MAVPs Coupe de biopsie pulmonaire montrant une malformation artèreo veineuse pulmonaire systémique
- Figure 3 :** Voies de signalisation Smad-dépendantes de la famille du TGF
- Figure 4 :** Physiopathologie du Rendu-Osler : déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et anti-angiogéniques
- Figure 5 :** L'angiogenèse, un équilibre entre activation et maturation.
- Figure 6:** Modèle d'activation de l'eNOS en condition normale et en cas d'absence de l'endogline (HHT1).
- Figure 7 :** Epidémiologie de la maladie de Rendu-Osler-Weberen France en A et le département de Deux-Sèvres en B. D'après (Bideau, Plauchu et al. 1989)
- Figure 8 :** Spectre de l'évolution des malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) en TDM
- Figure 9 :** artériographie de face et profil montrant une malformation artèreo-veineuse cérébrale
- Figure 10 :** Diagnostic et prise en charge : arbre décisionnel de la maladie de Rendu-Osler. Protocole national de diagnostic et de soin
- Figure 11 :** Manifestations cutanéomuqueuses (A, B, C) et viscérales (D, E, F) de la maladie de Rendu-Osler.
- Figure 12:** Concept de traitement des vaisseaux anormaux d'HHT.

Liste des tableaux :

Tableau I : montrant les Critères diagnostique de Curaçao qui ont été définis en 1999



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
➤ Généralité	2
➤ Définition	3
II. HISTORIQUE	4
III. DESCRIPTION HISTOLOGIQUE	7
IV. GENETIQUE	11
4.1. ENG (endogline).....	13
4.2. ACVRL1 (ALK1)	13
4.3. MAHD4 (Smad4).....	14
V. PHYSIOPATHOLOGIE	15
5 .1. Fonction d’endogline :	20
5 .2) Les théories de « Second Hit » et « LOH »	22
VI. EPIDEMIOLOGIE	24
VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES	28
7.1. Téléangiectasies et épistaxis	29
7.2. Malformations artério-veineuses viscérales	29
7.2.1. Malformations artério-veineuses pulmonaires	30
7.2.2. Malformations artério-veineuses hépatiques	35
7 2 3) Malformations artério-veineuses cérébrales et spinales.....	37

7.2.4. Malformations artério-veineuses digestives	38
VIII. DIAGNOSTIC POSITIF ET ARBRE DECISIONNEL	39
IX. TRAITEMENT	44
9.1 Prise en charge symptomatique	45
9.1.1 Épistaxis	45
9.1.2. Télangiectasies	46
9.1.3. Malformations artério-veineuses pulmonaires	46
9.1.4. Malformations artério-veineuses hépatiques	47
9.1.5. Malformations artério-veineuses cérébrales et spinales	47
9.1.6. Malformations artério-veineuses digestives	48
9.1.7. Anémie	48
9.2) Traitement étiologique de HHT	48
X. CONCLUSION	55
XI. RESUME	58
XII. REFERENCES	62



I. INTRODUCTION

➤ **Généralité :**

La maladie décrite par Rendu en 1896, description complétée par Osler en 1902 et par Weber en 1907 (maladie de Rendu-Osler-Weber ou Morbus-Osler dans les pays germaniques), a été immédiatement rebaptisée *hereditary hemorrhagica telangiectasia* (HHT), par l'américain Hanes en 1909

La maladie de Rendu-Osler (MRO) ou *Télangiectasie Hémorragique Héritaire*(HHT) est une maladie vasculaire génétique, de transmission autosomique dominante ; elle est due à un trouble de la fabrication des vaisseaux (vasculogenèse) et à une perturbation de l'entretien (angiogenèse) et de la régulation des vaisseaux (homéostasie).

La lésion de base est une dilatation des vaisseaux distaux (télé-angiectasie).

Cette lésion se manifeste par une tendance hémorragique lorsqu'elle est cutanée ou muqueuse. Ce même type de lésion, lorsqu'elle est située dans un organe, se traduit par l'installation d'un shunt artérioveineux entre les artérioles et les veinules qui s'exprime de façon dépendante du viscère où il s'installe .

Elle se manifeste cliniquement par des épistaxis spontanées et récurrentes, des télangiectasies cutanées siégeant typiquement aux extrémités des doigts, à la lèvre inférieure et à la cavité buccale, et des angiodysplasies muqueuses (digestives).

Sa gravité tient à l'existence de possibles malformations artério-veineuses (MAV) viscérales, en particulier pulmonaires, hépatiques et neurologiques, dont les complications peuvent être redoutables et qu'il convient donc de dépister systématiquement.

Le diagnostic différentiel concerne des maladies voisines ayant des signes communs, tels le CREST syndrome, le syndrome de Raynaud, ou les télangiectasies héréditaires bénignes (gène localisé)

➤ **Definition :**

Une dysplasie vasculaire constitutionnelle

La maladie de Rendu-Osler est une dysplasie vasculaire constitutionnelle sans perturbation de la coagulation.

- Son diagnostic est d'abord **clinique**.

Il est affirmé sur la présence de la triade clinique classique associant des épistaxis récidivantes, des télangiectasies cutané-muqueuses et viscérales et une hérédité autosomique dominante. La pénétrance de la maladie est forte, complète au-delà de 55 ans.

La variabilité d'expression est illustrée par l'existence, dans une proportion variant de 0 à plus de 50%, de signes associés correspondant à des manifestations viscérales (digestives, pulmonaires, hépatiques et neurologiques) et à leurs complications, trompeuses car d'un organe elles peuvent se traduire à travers un autre organe.



II. HISTORIQUE

L'aventure médicale commence en 1865, lorsqu'un médecin anglais, Benjamin Guy Babington (1794-1866), communique l'observation importante d'une «tendance héréditaire aux épistaxis» (c'est-à-dire aux hémorragies nasales) touchant 14 sujets d'une même famille sur 6 générations.

En 1876, John Wickham Legg (1843-1921) associe des naevi angiomateux à une hémophilie.

Les choses vont ensuite aller très vite. En 1896, le Dr Henri Jules Rendu (1844-1902), un Français, observe à Paris, chez un homme de 52 ans, la coexistence d'une anémie avec la disposition quotidienne à saigner spontanément du nez. La coagulation sanguine chez cet homme non alcoolique est normale alors que les épistaxis, parfois nocturnes, atteignent des volumes de 40 à 300 g de sang.

Le Dr Rendu décrit des petits angiomes sur la peau du visage et des télangiectasies sur les muqueuses buccales (joues, lèvres, langue, palais). Sans les avoir vus, Henri Rendu suppose l'existence d'angiomes de la cloison et des fosses nasales chez ce patient « pseudo hémophile » dont la mère et le frère présentent les mêmes symptômes.

Cinq ans plus tard, en 1901, le Dr canadien William Bart Osler (1849-1919), de l'Université Johns Hopkins de Baltimore, décrit de son côté l'association d'épistaxis récurrentes et de multiples télangiectasies cutanéomuqueuses ; cela lui permet d'affirmer le caractère familial de cette maladie et de l'isoler de l'hémophilie. Le Dr Osler, qui deviendra «Baronet » en Angleterre sous le nom de Sir William Osler, évoque les complications viscérales et complète la description clinique : angiomes et télangiectasies des cavités buccale

et nasales (zones muqueuses), de la face et du tronc, des mains et des pieds (voûtes , paumes, doigts, pourtour des ongles). Il cautérise des angiomes de la cloison nasale.

En 1907, six ans plus tard, le Dr Frederick Parkes Weber (1849-1919), un Allemand, décrit à Londres la même maladie chez une femme de soixante ans d'origine juive et six sujets de sa famille sur quatre générations.

Durant ces années, le syndrome apparaîtra sous différents noms : d'abord sous celui de « Babington's disease », ensuite en Amérique sous celui de « Osler-Weber-Rendu », tandis qu'en Europe il sera connu comme celui de « Rendu-Osler-Weber », en France « Rendu-Osler » ou « RO ». Mais c'est le Dr Hanes, en 1909, qui introduira le terme «Télangiectasies Hémorragiques Héritaires » en Français, « Hereditary Hemorrhagic Telangectasia » en Anglais, ou plus simplement « HHT », qu'il considère plus conforme à la réalité.

« HHT » est maintenant devenu l'appellation internationale de la maladie de Rendu-Osler. »

« HHT » se définit comme une anomalie fragilisante et évolutive de la tunique vasculaire. C'est une maladie génétique rare à transmission héréditaire autosomique dominante (ce qui signifie qu'un gène muté transmis par un seul des parents suffit à faire apparaître la maladie et que tout enfant né d'un parent HHT, garçon ou fille, court à 50% le risque d'en hériter).



*III. DESCRIPTION
HISTOLOGIQUE*

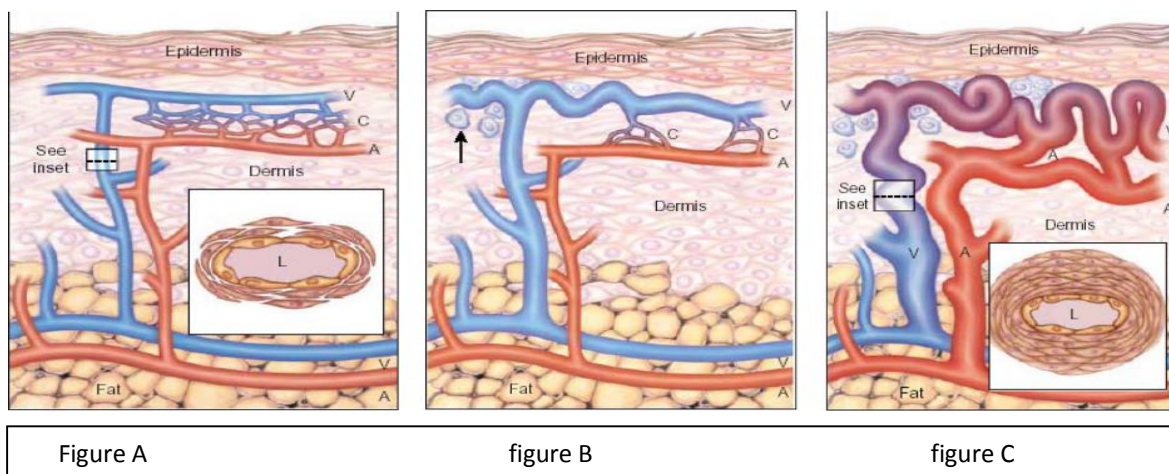


Figure1 : Représentation schématique d’une évolution d’une télangiectasie cutanée
Représente la dilatation des veines, illustre la disparition progressive des capillaires et
montre la connexion directe entre artère et veine

D’après (Guttmacher, Marchuk et al. 1995).

- A : dans une peau normal. Les artérioles et les veinules sont connectés a travers de multiples capillaires
- B : dilatation des veinules post capillaire a la jonction dermique ; raréfaction des capillaires ; et infiltration lymphocytaires perivasculaires
- C : télangiectasie cutaneo muqueuse Complete ; les veinules post capillaires se dilatent et s’allongent de façon remarquable ; deviennent tortueuses et directement communiqes avec les artérioles pré capillaires aussi dilatés et disparition totale des capillaires
- La figure A montre un coupe transversale d’une veinule normal ; qui montre les cellules endothéliales délimitant la lumière et entourés par 2 ou 3 couches de pericytes
- La figure C montre une coupe transversale d’une veinule post capillaire pathologique avec infiltration perivasculaire de 11 couches de cellules musculaire lisse ; matrice extra cellulaire et pericytes

Deux types de lésions histologiques:

1. Télangiectasies : dilatations de veinules post-capillaires de la peau, muqueuses ORL et buccales, tractus intestinal

2. Malformations artério-veineuses : communications directes entre une (ou plusieurs artères) et une (ou plusieurs veine(s) reliées par un mince sac anévrysmal et dont le siège de prédilection est surtout pulmonaire, cérébrale, hépatique, ...

Les télangiectasies cutanées et muqueuses, souvent localisées au niveau du visage, des doigts et des muqueuses buccales (lèvres, langue), atteignent ensuite l'estomac et l'intestin.

Une télangiectasie peut aussi évoluer en grossissant à cheval sur la jonction capillaire qu'elle élargit, créant ainsi un shunt artério-veineux :

c'est la fistule artério-veineuse.

Elles se manifestent principalement dans l'intestin (25-33%) (Kjeldsen and Kjeldsen 2000), le foie (30%) (Dupuis-Girod, Chesnais et al. 2010), les poumons (15-30%) (Cottin, Blanchet et al. 2006) ou le système nerveux central (10-15%) (Post, Letteboer et al. 2005).

Sur le plan histologique Ses manifestations sont dues à des anomalies vasculaires par un défaut de connexion entre les cellules endothéliales.

Ces dernières seraient incapables de produire les prolongements cytoplasmiques qui normalement se chevauchent avec ceux des cellules adjacentes. Il en résulte une jonction insuffisante entre ces cellules et par conséquent une fragilité capillaire

Ces capillaires, initialement d'apparence normale, prolifèrent et se dilatent sous l'effet de la pression sanguine, ce qui donne naissance à des télangiectasies.

En plus de ces altérations ultra-structurales, une dilatation localisée des veinules post-capillaires dont la paroi est dépourvue de fibres élastiques, peut être observée chez ces malades. De nombreuses dilatations se développent et s'anastomosent parfois avec des artérioles elles-mêmes dilatées, donnant naissance à des fistules artério-veineuses.

L'ensemble de ces altérations vasculaires explique les éventuelles ruptures spontanées et les hémorragies survenant par des traumatismes mineurs.

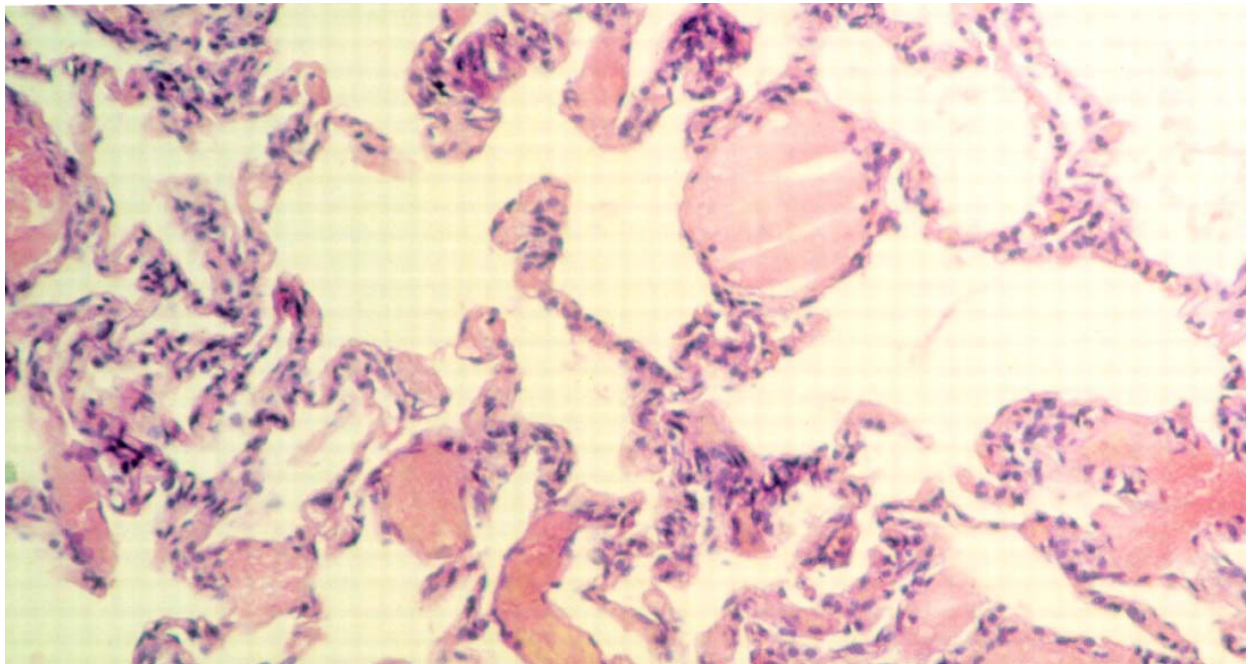


Figure 2 : MAVPs Coupe de biopsie pulmonaire colorée à l'hématoxiline et à l'éosine.

Montrant une malformation artèreo veineuse pulmonaire systémique On observe des structures vasculaires dilatées dans les septa interalvéolaires. Ces anomalies n'étaient pas visibles sur les examens d'imagerie pulmonaire malgré l'existence d'une hypoxémie et d'un shunt droit-gauche.



IV. GENETIQUE

Trois gènes sont associés à la maladie de Rendu-Osler. HHT de type 1 résulte d'une mutation de ENG codant pour l'endogline, qui est un corécepteur de la famille du TGF [3]. HHT de type 2 résulte de mutations de ACVRL1 codant pour l'activin receptor-like kinase (ALK) 1, un récepteur de la famille du TGF [4]. Les mutations dans ces deux gènes rendent compte de la très grande majorité des cas de Rendu-Osler.

D'autres mutations dans MADH4 qui code pour le facteur de transcription Smad4 ont été décrites comme responsable du syndrome de chevauchement polypose colique/HHT [5].

Chacun de ces trois gènes code pour des protéines impliquées dans les voies de signalisation de la superfamille du TGF qui regroupe une trentaine de facteurs peptidiques qui agissent sous une forme homodimérique [6] (Fig. 3).

On distingue les TGF, les bone morphogenetic proteins (BMP) et les growth and differentiation factors (GDF). Ces facteurs agissent par l'intermédiaire de récepteurs à activité sérine/thréonine kinase de type 1 (ALK) et de type 2 [7].

En réponse à la fixation des facteurs, un hétérocomplexe constitué de deux récepteurs de type 1 et de deux récepteurs de type 2 est formé. Le récepteur de type 2 phosphoryle le récepteur de type 1 qui est alors activé et phosphoryle à son tour des facteurs de transcription spécifiques appelés Smad. Deux voies de signalisation Smad sont distinguées selon le récepteur de type 1 activé. La voie du TGF (ALK4, 5, 7) phosphoryle les Smad2 et 3 et la voie des BMP (ALK1, 2, 3, 6) phosphoryle les Smad1, 5, 8. Ces protéines Smad, une fois phosphorylées

s'associent à une Smad commune, Smad4, puis migrent dans le noyau pour se fixer aux régions promotrices des gènes cibles.

Des récepteurs de type 3 sont également connus ; il s'agit en fait de corécepteurs incapables d'induire le signal par eux-mêmes mais pouvant augmenter l'affinité du ligand pour le récepteur, c'est le cas de l'endogline.

4.1. ENG (endogline)

Le gène codant pour l'endogline a été le premier gène identifié dans la maladie de Rendu-Osler de type HHT1 [3]. L'endogline est un corécepteur spécifiquement exprimé à la surface des cellules endothéliales [8].

C'est un homodimère de 633 acides aminés dont la plus grande partie est extracellulaire. Le domaine cytoplasmique peut être phosphorylé par le récepteur de type 2 du TGF et par ALK1. Les mutations de l'ENG sont pour la plupart des mutations non sens qui entraînent l'absence d'expression de la protéine à la surface cellulaire réalisant une haplo-insuffisance.

4.2. ACVRL1 (ALK1)

Le deuxième gène identifié dans la maladie de Rendu-Osler de type HHT2 est ACVRL1 qui code pour le récepteur de type 1, ALK1 [2]. Ce récepteur est principalement exprimé à la surface des cellules endothéliales. Les mutations d'ACVRL1 sont des mutations faux-sens. La protéine ALK1 mutée semble exprimée à la surface cellulaire mais serait non fonctionnelle [9]. Il s'agirait dès lors d'une haplo-insuffisance fonctionnelle.

4.3. MAHD4 (Smad4)

Le troisième gène identifié dans une forme syndromique de Rendu-Osler associé à une polypose colique est MAHD4 qui code pour le facteur de transcription Smad4 commun aux deux voies de signalisation de la famille du TGF [5].

L'implication de deux récepteurs de la famille du TGF, le fait que ces deux récepteurs soient plus particulièrement exprimés dans les cellules endothéliales et que des mutations de Smad4 soient également associées suggère que le développement de la maladie de Rendu-Osler soit dû à un dysfonctionnement de la signalisation Smad-dépendante de la famille TGF.

L'implication de l'endogline et d'ALK1 dans la maladie de Rendu-Osler a été confirmée par leur invalidation dans des modèles murins.

L'invalidation homozygote du gène ALK1 ou ENG entraîne une létalité embryonnaire alors que l'invalidation hétérozygote rend compte d'un phénotype proche de celui des patients atteints de Rendu-Osler [10–12].

L'invalidation d'ALK1 a également été réalisée chez le poisson zèbre. Elle entraîne des défauts dès le deuxième jour post-fertilisation avec une circulation sanguine perturbée [13].



V. PHYSIOPATHOLOGIE

Alors que les gènes impliqués dans la maladie de Rendu-Osler sont connus depuis plus de dix ans, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie restent mal connus.

On peut noter une certaine corrélation génotype/phénotype distinguant les patients HHT1 et HHT2 [14–16].

Chez les patients HHT1, les épistaxis surviennent à un âge inférieur et les MAV pulmonaires sont plus précoces et plus fréquentes comparativement aux patients HHT2 chez qui l'atteinte hépatique est plus fréquente.

La sévérité, l'âge de début et la localisation des malformations vasculaires sont extrêmement variables d'un individu à l'autre laissant supposer que des gènes modificateurs et des facteurs environnementaux puissent être impliqués dans l'expressivité de la maladie [17].

Il a ainsi été montré chez la souris qu'une blessure pouvait être à l'origine de la formation de shunts artério-veineux [18]. Cela pourrait expliquer pourquoi les télangiectasies sont principalement localisées aux doigts, aux fosses nasales et à la bouche qui sont en contact constant avec l'environnement extérieur et dès lors soumis aux traumatismes, à une inflammation chronique et aux infections.

Les mécanismes moléculaires par lesquels le déficit en ALK1 ou endogline sont impliqués dans les malformations vasculaires du Rendu-Osler restent à préciser.

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant, elle est normalement quiescente chez l'individu sain (Fig. 5). On distingue deux phases au cours de l'angiogenèse. Tout d'abord une phase d'activation au cours de laquelle la matrice extracellulaire est

dégradées et les cellules endothéliales migrent et prolifèrent. Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est un des facteurs clé de cette phase d'activation. La phase de maturation succède à la phase d'activation, elle est caractérisée par un arrêt de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales et le rétablissement de la matrice extracellulaire. Il a été montré que les ligands spécifiques d'ALK1, BMP9 ou BMP10, inhibent la migration cellulaire, la prolifération endothéliale et la néo-angiogenèse in vivo suggérant un rôle d'ALK1 dans la phase de maturation de l'angiogenèse [19,20].

De plus, il a été montré que la voie de signalisation d'ALK1 inhibait l'expression du VEGF induit par le TGF [21]. Enfin, il a été mis en évidence que BMP9 et non BMP10 circulait dans le sang périphérique des adultes à des concentrations biologiques actives suggérant que BMP9 pourrait être un facteur de maintien de la quiescence vasculaire [22].

Ces données laissent à penser que la maladie de Rendu-Osler pourrait résulter d'un déséquilibre de la balance entre facteurs anti-angiogéniques et pro-angiogéniques.

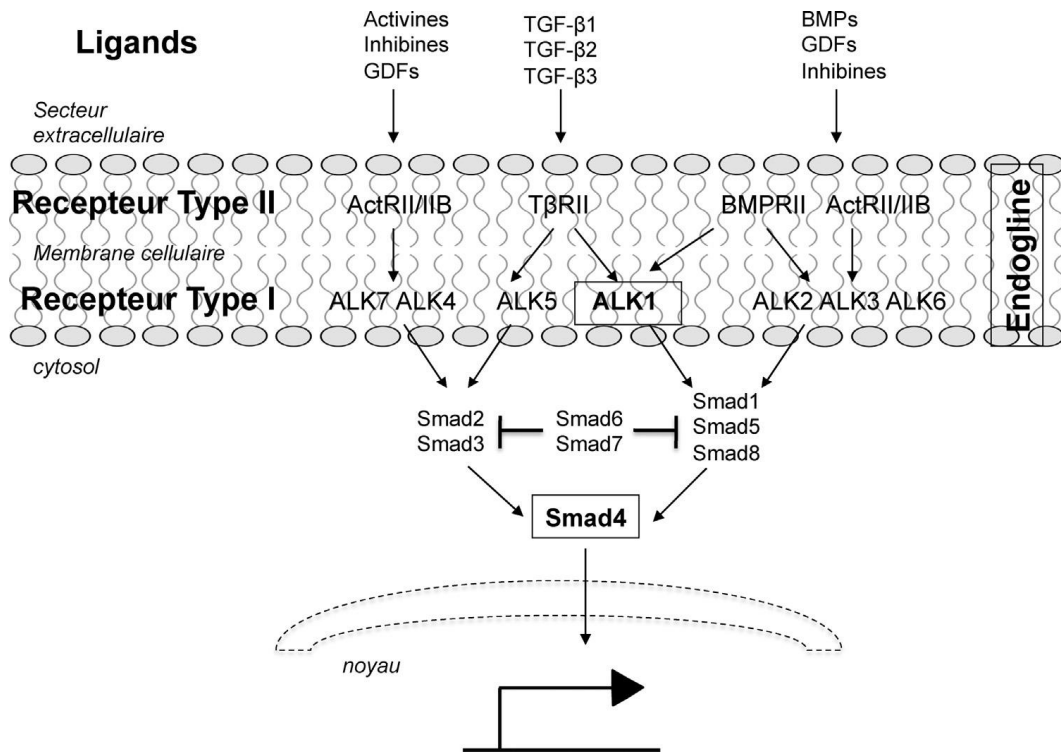


Fig. 3. Voies de signalisation Smad-dépendantes de la famille du TGF

Les différents gènes mutés au cours de la maladie de Rendu-Osler apparaissent en encadrés.

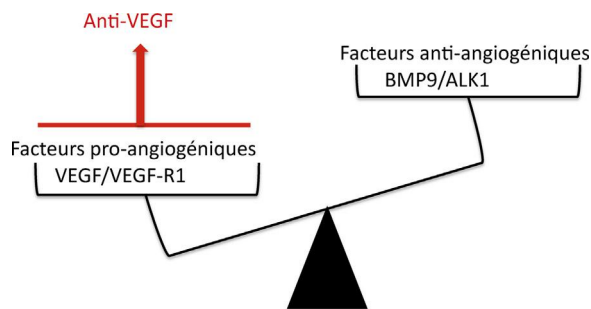


Fig. 4. Physiopathologie du Rendu-Osler : déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et anti-angiogéniques

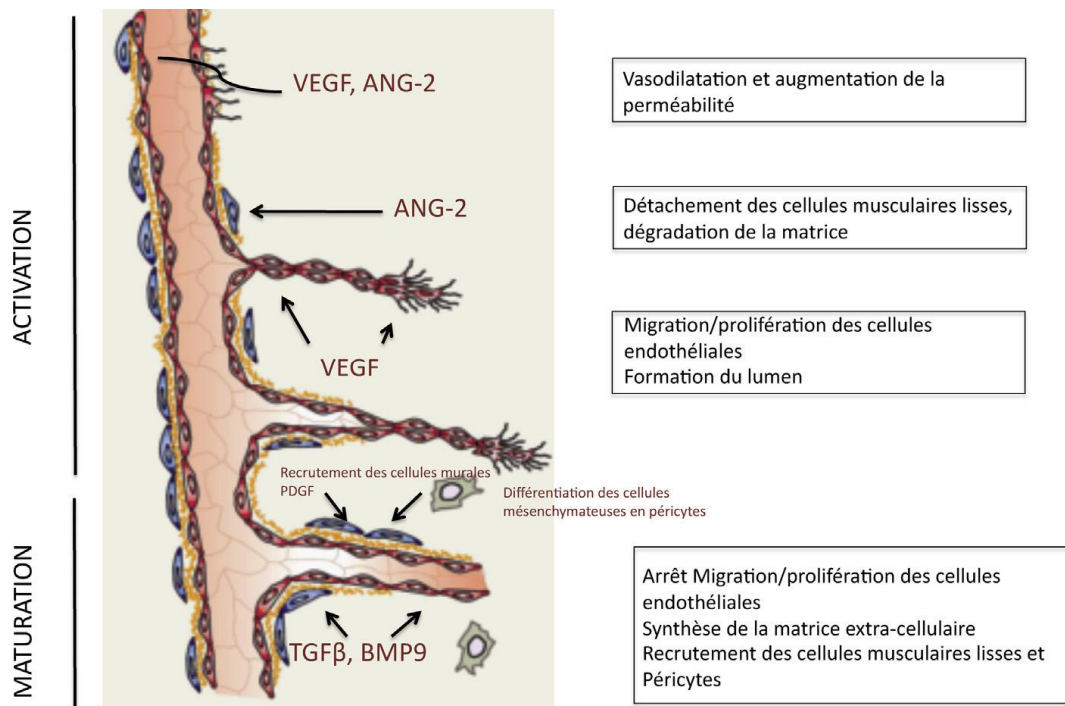


Fig. 5. L'angiogenèse, un équilibre entre activation et maturation.

5 .1. Fonction d'endogline :

L'ENG également connue sous le nom de CD105 est exprimée tôt durant le développement sur l'endothélium vasculaire et sur le tissu mésenchymateux dérivé de l'endocardium (Kapur, Wilson et al. 2012). Elle est présente à des niveaux élevés sur l'endothélium vasculaire chez l'adulte (Wong, Hamel et al. 2000).

L'ENG est aussi exprimée dans les cellules stromales d'origine mésenchymateuse, les cellules musculaires lisses, le syncytiotrophoblaste du placenta, les cellules souches mésenchymateuses et hématopoétiques, les pré-erythroblastes, les cellules leucémiques des lignées lymphoïdes et myéloïdes et les monocytes activés. Dans le tissu cardiaque, l'endogline est exprimée dans l'endocardium et les fibroblastes et faiblement exprimé par les cardiomyocytes (Kapur, Wilson et al. 2012).

Les souris hétérozygotes pour l'ENG, Eng^{+/-}, ont été décrites en 1999, elles sont viables et se développent normalement. Certaines de ces souris montrent des signes cliniques relatifs à HHT : saignements de nez et télangiectasies (Bourdeau, Dumont et al. 1999). Ces souris présentent une réponse défectueuse aux substances vasodilatatrices comme l'acétylcholine (Jerkic M, Rivas-Elena JV. 2004). De même, il a été montré que ces souris présentent un défaut de synthèse de l'oxyde nitrique (NO) et/ou une diminution d'expression de la NO synthase endothéliale (eNOS) (Jerkic, Rivas-Elena et al. 2004); (Jerkic, Rivas-Elena et al. 2006) ; (Toporsian, Jerkic et al. 2005).

Suite à ces observations, Toporisan et al. ont émis l'hypothèse que l'haploinsuffisance d'ENG dans les cellules endothéliales induit un découplage de l'association de l'eNOS avec Hsp90 (pour heat shock protein 90) puis une diminution de libération de NO et une augmentation de la production de l' O_2^- (Toporisan, Gros et al. 2005) (**Figure 6**).

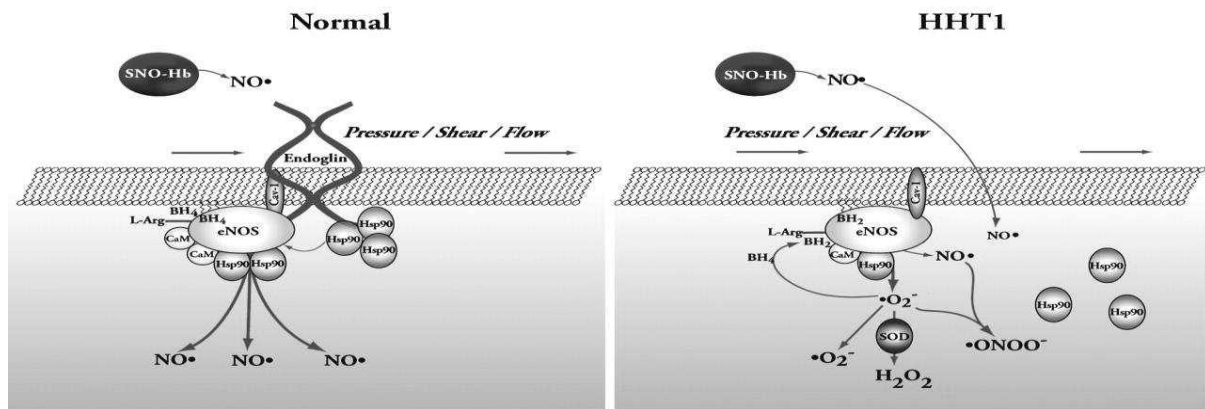


Figure 6: Modèle d'activation de l'eNOS en condition normale et en cas d'absence de l'endogline (HHT1).

Dans le cas normal, un pool d'Endogline réside dans les cavéoles d'une cellule endothéliale d'une artériole pulmonaire, où il agit comme un échafaudage moléculaire pour faciliter l'association de l'eNOS et Hsp90 lors de l'activation endothéliale. Dans HHT1, la diminution du taux d'endogline induit un découplage de la réaction de production du NO entraînant une vasomotricité défaillante dans les artérioles. Il en résulte une augmentation de la production de l' O_2^- par l'eNOS et la formation de H₂O₂ par le superoxyde dismutase (SOD) et l'ONOO, qui hyperpolarisent le muscle lisse et altèrent les contractions

vasculaires. Les composés O₂ ou ONOO⁻ peuvent oxyder le cofacteur essentiel de l'eNOS, la tétrahydrobioptérine (BH₄) en dihydrobioptérine (BH₂), découplant l'eNOS dans HHT1. SNO-Hb : source privilégiée de NO dans les microvaisseaux. D'après (Toporsian, Gros et al. 2005)

5.2) Les théories de « Second Hit » et « LOH »

L'apparition tardive des MAVs au niveau des artérioles distales et les capillaires dans certains organes comme les poumons chez les patients HHT1 et pas dans tout le corps a mené les chercheurs à postuler le besoin d'un déclencheur externe autre que le caractère génétique ou « **second hit** »

(Botella, Sánchez-Elsner et al. 2002); (Docherty, Lopez-Novoa et al. 2006); (Sánchez-Elsner, Botella et al. 2002); (Gougos and Letarte 1988) ; (Mahmoud, Allinson et al. 2010).

Ce déclencheur peut être une inflammation, une infection ou autre qui accompagne la perte d'un allèle de l'ENG. Ces conditions empêchent que l'ENG atteigne un niveau d'expression minimum pour réaliser sa fonction optimale.

Concernant HHT2, afin de mieux comprendre le développement tardif de ces lésions vasculaires, Park S. O. et al ont réalisé une blessure cutanée au niveau du derme sur des souris adultes (2 mois) après invalidation d'ALK1. Ils ont observé des jonctions directes entre les artères et les veines dans la zone proche de la blessure avec une dilatation des vaisseaux qui deviennent tortueux. Cette expérience montre l'importance d'un facteur environnemental (la blessure) pour la formation des fistules artério-veineuses et remet en surface l'hypothèse d'un « Second Hit » (Park, Wankhede et al. 2009).

De la même façon, cela explique l'observation chez les patients HHT : les télangiectasies apparaissent plus fréquemment dans la cavité nasale et l'aire de la bouche, qui sont en contact avec l'environnement externe et sont sujettes à une inflammation chronique, des infections et des lésions qui induisent une réaction similaire à la réponse de blessure (Dupuis-Girod, Chesnais et al. 2010).

Park, Lee et al. 2008 : suggère qu'une perte de l'hétérozygotie (LOH) d'ALK1 au cours du développement pourrait être une cause de l'apparition des MAVs chez les patients HHT2.

Dans le cas de HHT1, il a été montré que l'allèle de l'ENG est présent et qu'un niveau d'expression réduit a été détecté chez les patients HHT1 ce qui montre que la LOH n'est pas requise dans le cas de HHT1 (Bourdeau, Cymerman et al. 2000).



VI. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence minimale de la Télangiectasie Hémorragique Héréditaire est estimée à 1 sur 10000 (Guttmacher, Marchuk et al. 1995) mais elle est plus élevée dans certaines zones géographiques isolées (Abdalla and Letarte 2006). Ainsi, au nord du Japon elle est estimée de 1 sur 5000 à 1 sur 8000 comparable à sa prévalence au Danemark, ainsi que pour d'autres populations américaines ou européennes.

La prévalence la plus élevée dans le monde, 1 sur 1331, est connue aux Antilles Néerlandaises dans la population Afro-Caraïbes (Abdalla and Letarte 2006).

En France, cette maladie était méconnue avant les années 1980 et répertoriée comme très rare (moins de 1/50 000 sujets). Le regain d'intérêt est dû à la découverte de concentrations géographiques de la maladie en France en 1970, 1/3345 habitants dans l'Ain, 1/5062 dans le Jura et 1/4287 dans les Deux Sèvres (**Figure 7**) dans la région Poitou-Charentes où dans certains cantons, la prévalence peut atteindre 1/1000 (Plauchu, Bideau et al. 1978); (Bideau, Plauchu et al. 1980).

Une enquête épidémiologique développée en France dans les années 1980 sur l'ensemble du pays a permis d'affirmer une prévalence de la maladie supérieure à 1/8 460 en région Rhône-Alpes (pour les naissances entre 1910 et 1920) (Plauchu and Dupuis-Girod 2009).

Plus tard, une étude en France large a été réalisée entre 1982 et 1986 et a montré une grande différence d'incidence entre les départements variant entre un maximum de 1/3375 habitants à un minimum de 1/12600 (Bideau, Plauchu et al. 1989).

Le recrutement actuel permet d'évaluer l'incidence en France entre 1/5 000 à 1/8 500, soit un nombre de malades probables autour de 10 000. En outre, Cette grande prévalence du Rendu- Osler -Weber en Poitou-Charentes fait suspecter un (des) effet(s) fondateur(s) (Plauchu and Dupuis-Girod 2009).

L'identification des gènes responsables de cette maladie a permis d'en établir la grande hétérogénéité génétique et d'identifier un grand nombre de mutations différentes présentes sur le territoire français. Toutefois, de nombreux malades résidant dans le principal pôle de concentration étudié précédemment (Rhône-Alpes) partagent une mutation unique associée à un haplotype spécifique.

Au terme de cette étude, exceptionnelle par son aspect interdisciplinaire et sa durée, les différentes démarches convergent pour affirmer l'existence **d'un effet fondateur local**, et s'accordent sur une datation **approximative** de cette mutation (Brunet, Lesca et al. 2009).

Certaines mutations familiales largement répandues, chez des patients français et italiens, ont été étudiées en 2008 par analyse d'haplotype. L'âge de l'ancêtre commun le plus récent « **Most Recent Common Ancestors (MRCAs)** » est estimé pour cinq mutations entre 100 et 500 années. La plus intéressante parmi ces mutations était une insertion de guanidine, c.1112dupG (p.Gly371fsX391) du gène ACVRL1 qui est responsable de l'incidence élevée de HHT dans le Haut-Jura et l'Aine. Cette mutation est associée à un effet fondateur et a probablement été introduite dans la population par un patient qui habitait une vallée de montagnes des Haut-Jura il y a 300 ans et qui s'est diffusée au cours des générations principalement dans la région Rhône-Alpes mais aussi ailleurs (Lesca, Genin et al. 2008) ; (Lesca, Plauchu et al. 2004).

Au Maroc, cette maladie est mal étiquetée et nous n'avons pas réussi à avoir des patients pour étudier la présence de certaines mutations dans la population marocaine.

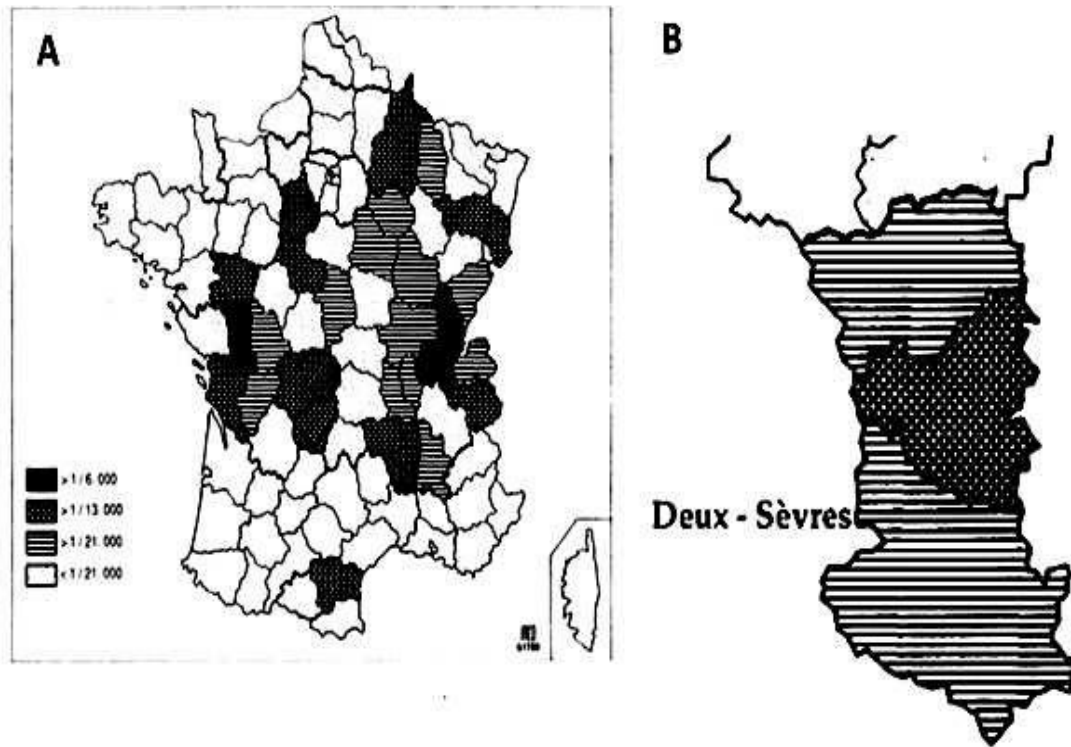


Figure 7 : Epidémiologie de la maladie de Rendu-Osler-Weber en France en A et le département de Deux-Sèvres en B. D'après (Bideau, Plauchu et al. 1989)

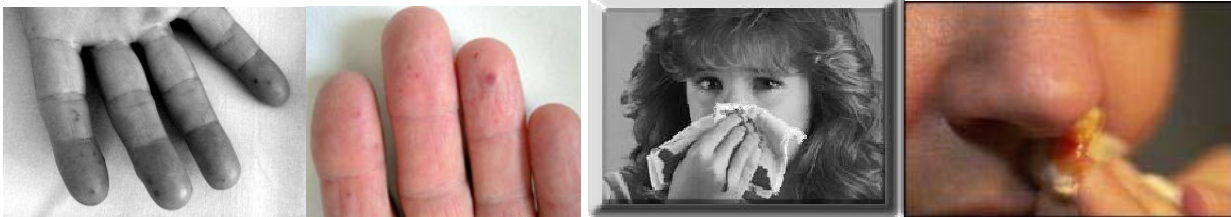


*VII. MANIFESTATIONS
CLINIQUES*

7.1. Télangiectasies et épistaxis :

Les télangiectasies sont typiques si elles sont localisées au niveau des lèvres, de la cavité buccale, du nez et des doigts. Sur la face, les télangiectasies prédominent au niveau des zones photo-exposées. Les télangiectasies se développent généralement rapidement et deviennent de plus en plus nombreuses au cours du temps [24].

Les épistaxis sont l'expression principale des télangiectasies, elles sont spontanées, répétées, irrégulières, diurnes ou nocturnes. Elles concernent plus de 95 % des patients avec un âge moyen d'apparition de 12 ans ,elles sont volontiers anémiantes et sont à l'origine d'un retentissement professionnel, social et psychologique important. La fréquence mensuelle des épistaxis est extrêmement variable.



✓ Télangiectasie des doigts

épistaxis : maitre symptôme

7.2. Malformations artério-veineuses viscérales :

La lésion de base, la FAV, est aussi une télangiectasie qui évolue en grossissant à cheval sur la jonction capillaire qu'elle élargit créant ainsi un shunt artério-veineux dans l'intestin, le foie, le poumon, le système nerveux central. Les conséquences sont variables et dépendent du nombre, de la taille et de la localisation de ces FAVs appelées MAVs viscérales.

7.2.1. Malformations artério-veineuses pulmonaires :

Les MAVs pulmonaires résultent de la communication anormale entre artères et veines pulmonaires. La fréquence des MAVs pulmonaires chez les patients Rendu-Osler est estimée selon les séries entre 15 à 45 % [25–27] .

En revanche, la prévalence exacte de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la maladie de Rendu-Osler est mal connue.

L'incidence des MAVs pulmonaires semble être plus importante chez les patients mutés pour l'endogline comparativement aux patients porteurs d'une mutation du gène ACVRL1 [28].

Les MAVs pulmonaires ne sont généralement pas diagnostiquées car le plus souvent asymptomatiques.

Cependant, les MAVs pulmonaires peuvent être à l'origine d'une hypoxie chronique se manifestant habituellement sous la forme d'une dyspnée d'effort du fait d'un shunt droit-gauche.

Les MAVs pulmonaires peuvent être également à l'origine de complications sévères telles qu'une hémoptysie, un hémothorax ou des complications neurologiques centrales (Les complications cérébrales sont en relation avec le shunt droit-gauche qui facilite le passage d'embolies septiques ou aseptiques dans la circulation cérébrale [29].

Les MAVs exposent à 3 types de complication :

- Rupture pleurale ou parenchymateuse
- Shunt droit gauche source d'hypoxémie réfractaire à l'oxygénothérapie et de polyglobulie

- Embolie de la grande circulation par repture du filtre capillaire pulmonaire
 - Cruorique : embolie paradoxale
 - Gazeuse : embolie gazeuse
 - Septique : embolie cerebrale ou peripherique

Accident vasculaire
cérébrale transitoire ou
constitué,
Absès cérébrales

➔

Feature	Mean (%)	Range (%)	No of cases*
Respiratory			
Asymptomatic	49	25-58	260
Dyspnoea	49	27-71	483
Chest pain	14	6-18	198
Haemoptysis	11	4-18	479
Haemothorax	<1	0-2	192
Cyanosis	30	9-73	275
Clubbing	32	6-68	267
Bruit	49	25-58	263
Embolic phenomena			
Cerebral abscess	9	0-25	368
CVA or TIA	27	11-55	401

*Number of published cases in which frequency of feature assessed.
CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischaemic attack.

Begbie, M E et al. Postgrad Med J 2003;79:18-24

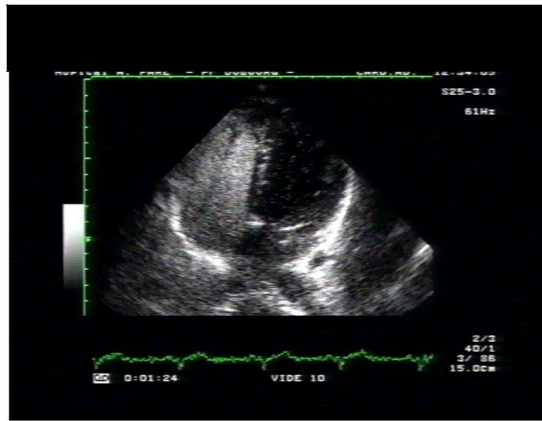
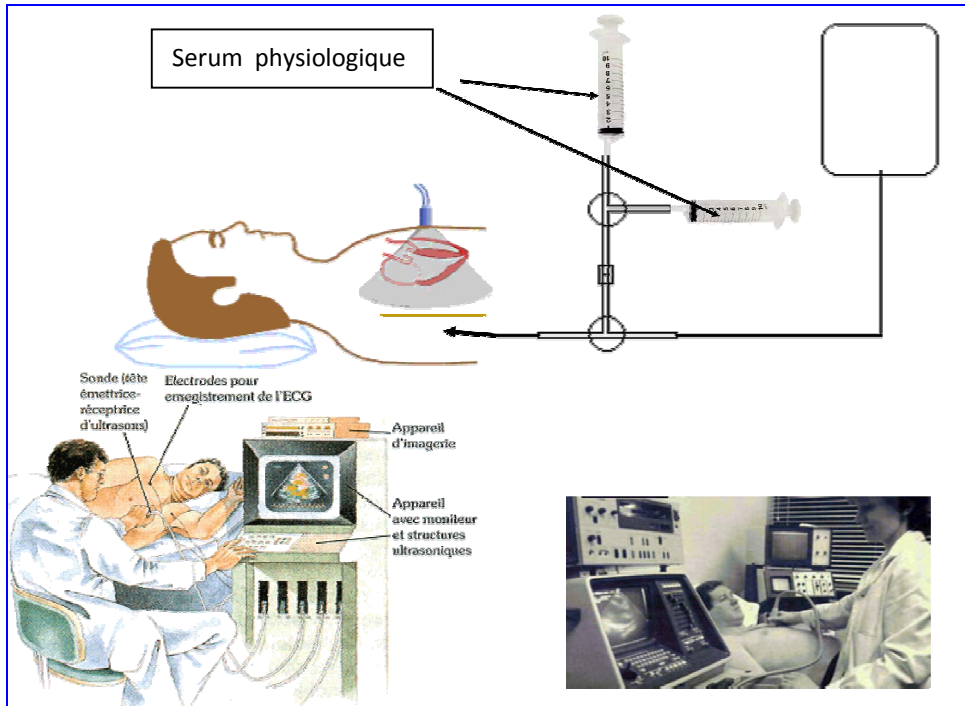
Deux examens complémentaires peuvent être utilisés pour le diagnostic ou le dépistage des MAVs pulmonaires : **le scanner et l'échocardiographie de contraste.**

Le scanner a l'avantage d'être facilement et rapidement réalisable, de ne pas être opérateur dépendant et de dépister des pathologies pulmonaires additionnelles. Son interprétation dans le cadre du Rendu-Osler devrait être réservée à des médecins radiologues expérimentés en radiologie thoracique.

L'échocardiographie transthoracique de contraste est un examen très sensible pour la mise en évidence des MAVs pulmonaires.

Elle utilise l'injection intraveineuse de microbulles qui devraient normalement être éliminées par le lit capillaire pulmonaire. Un shunt droit-gauche à travers les MAVs résulte en la visualisation de bulles dans le cœur gauche [30].

L'échocardiographie de contraste a été recommandée en tant qu'examen de référence dans le dépistage des MAVs. Néanmoins, cet examen est opérateur dépendant et ne permet pas de déterminer l'importance des MAVs. De plus, l'existence de faux négatifs est une limite importante à cet examen lors du dépistage des MAVs si bien que l'examen de référence pour la plupart des équipes est désormais le scanner hélicoïdal multibarrettes qui permet de visualiser les vaisseaux afférents et efférents. Sa sensibilité est estimée à 97 %



Echographie cardiaque de contraste

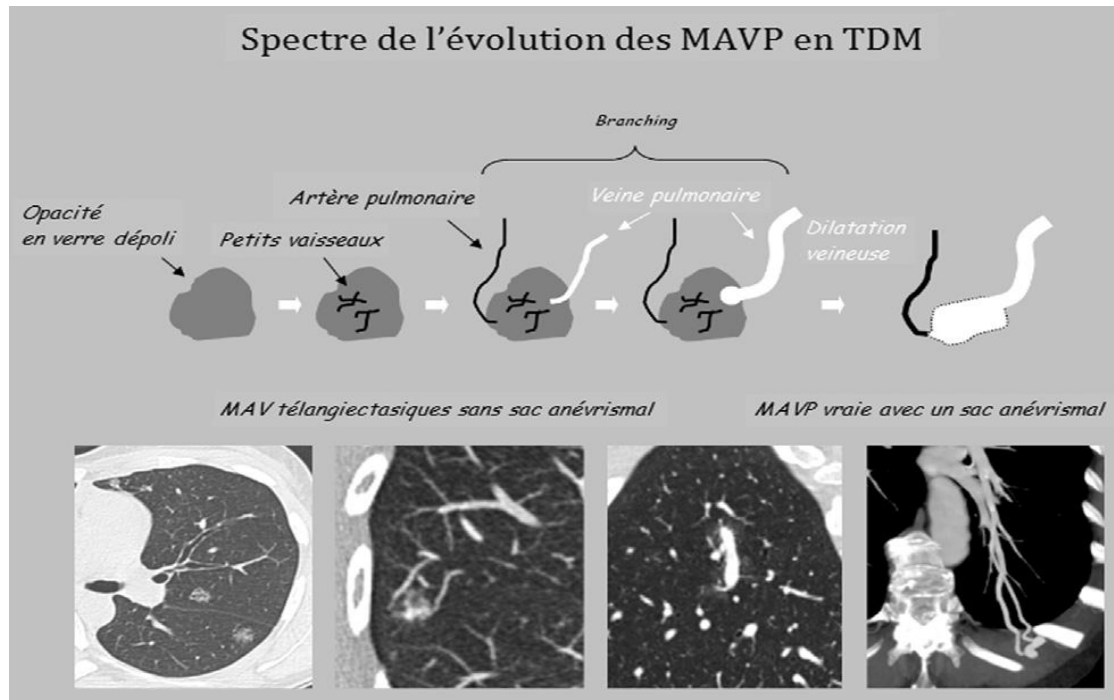


Figure 8. Spectre de l'évolution des malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) en TDM. La TDM montre tout d'abord un nodule isolé ou une atténuation en verre dépoli mal définie. Cela correspond au stade initial de télangiectasie veineuse. Ce stade inaugural est suivi d'une dilatation des veinules pulmonaires, qui correspond à des communications artério-veineuses microscopiques. La TDM retrouve aux stades suivants un branchement vasculaire : l'artère nourricière traverse le nodule en verre dépoli, alors que les veines de drainage sont visibles en périphérie du nodule. Enfin, une MAVP vraie apparaît avec un sac anévrysmal et la disparition concomitante du nodule ou des densités en verre dépoli.

La croissance des MAVP suit principalement quatre étapes :

1. un nodule en verre dépoli correspond à la dilatation initiale des veinules post-capillaires associée à un infiltrat cellulaire inflammatoire ;
2. des petits vaisseaux visibles dans le nodule en verre dépoli représentent le branchement vasculaire et la communication entre l'artère pulmonaire pré capillaire et les veinules post-capillaires au sein du secteur capillaire ;
3. une augmentation du calibre de la veine de drainage ;
4. la MAVP définitive correspond à une artère pulmonaire nourricière, un sac anévrysmal et une veine de drainage augmentée de diamètre, avec disparition concomitante de l'aspect en verre dépoli [19]. À ce stade, la MAVP a une croissance autonome. Des formes géantes de MAVP sont parfois observées (Fig. 8).

7.2.2. Malformations artério-veineuses hépatiques :

L'atteinte hépatique définie par un large spectre de malformations vasculaires concerne environ 75 % des patients mais seulement 8 % d'entre eux ont une maladie hépatique symptomatique [32,33].

Trois types de shunts intra-hépatiques peuvent être mis en évidence : entre artère hépatique et veine hépatique, artère hépatique et veine portale, veine portale et veine hépatique.

Ces shunts peuvent conduire à **une insuffisance cardiaque à haut débit**, une hypertension portale, une ischémie biliaire ou mésentérique.

L'insuffisance cardiaque à haut débit constitue la complication la plus fréquentes des MAVs hépatiques et doit être considérée avec attention car son développement est lent et sous-estimé par les patients. Les premiers signes sont une dyspnée d'effort et une asthénie. D'autres signes apparaissent ensuite, fibrillation auriculaire par dilatation atriale puis des signes d'insuffisance cardiaque, droite puis gauche.

L'examen de référence pour le diagnostic de l'atteinte hépatique du Rendu-Osler est l'angiographie sélective de l'artère hépatique. Cependant, cet examen est invasif, de réalisation difficile et onéreux si bien que le scanner ou l'échographie-Doppler, non invasifs, sont proposés pour le diagnostic et le suivi de l'atteinte hépatique du Rendu-Osler. En accord avec le consensus international, l'écho-Doppler est suffisamment précis et reproductible pour être recommandé comme examen d'imagerie de première intention dans la prise en charge des patients atteints de Rendu-Osler [32].

L'écho-Doppler permet de déterminer le diamètre de l'artère hépatique et les modifications circulatoires dans l'artère hépatique et ses branches, le tronc porte et des anomalies de diamètre des veines hépatiques. Néanmoins contrairement au scanner, la visualisation directe des shunts n'est pas possible avec cet examen.

L'écho-Doppler de contraste « Sonoview » tiendra certainement dans l'avenir une place importante dans la démarche diagnostique et le suivi de l'atteinte hépatique du Rendu-Osler. De plus, l'échocardiographie est un examen fondamental dans le suivi de l'atteinte hépatique, permettant d'examiner l'augmentation du débit cardiaque par la détermination de l'index cardiaque.

7 2 3) Malformations artériovoineuses cérébrales et spinales:

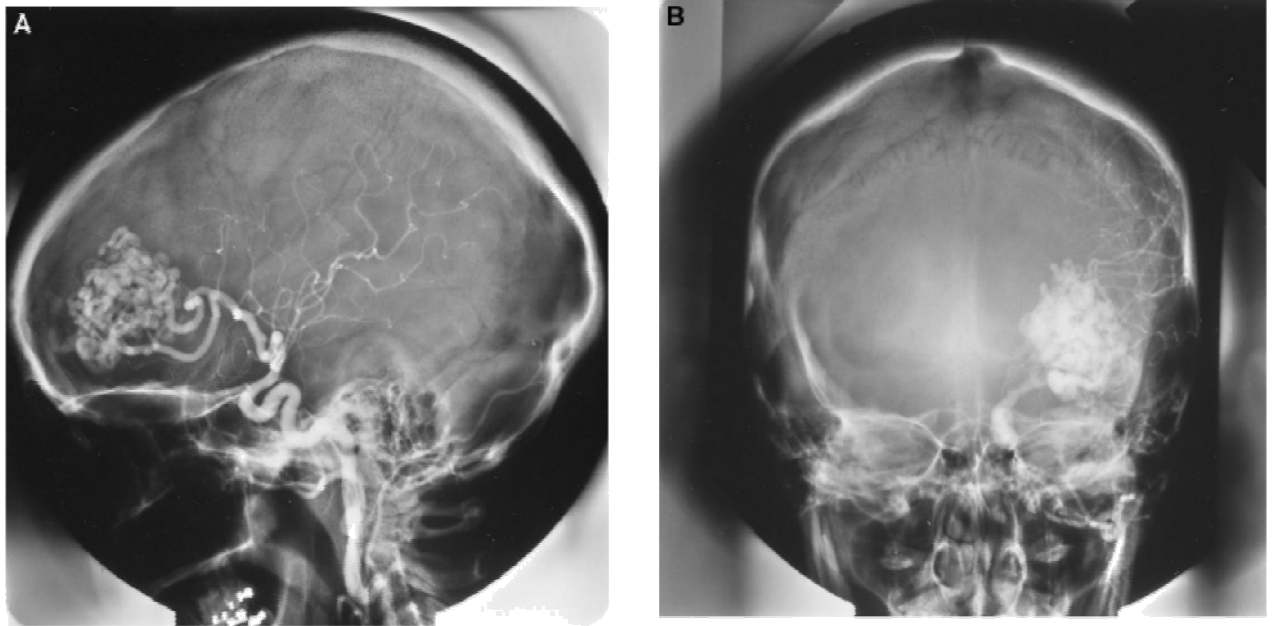


Figure 9 :artériographie de face et profil montrant une malformation artère-veineuse cérébrale

L'atteinte neurologique centrale intéresse 10 à 23 % des patients [34,35]. Il n'y a pas de spécificité de l'atteinte neurologique centrale au cours du Rendu-Osler, tout type de malformation vasculaire congénitale pouvant être observée.

Les volumineuses MAVs surviennent habituellement chez l'enfant de moins de cinq ans alors que les micro-MAVs et petites MAVs sont observées à des âges plus avancés [36].

De multiples symptômes peuvent amener à la découverte de malformations vasculaires cérébrales ou spinales.

Il peut s'agir de céphalées, d'accidents hémorragiques aigus ou subaigus cérébraux, de douleurs rachidiennes avec paraparésie ou tétraparésie. Bien

qu'aucune étude prospective ne soit à notre disposition, on estime que le risque de saignement de ces malformations vasculaires est de l'ordre de 0,5 % par an [37].

Si l'examen de référence reste **l'angiographie**, le dépistage de ces MAVs repose avant tout sur l'imagerie par résonance magnétique.

7.2.4. Malformations artério-veineuses digestives :

Les télangiectasies peuvent être localisées à l'ensemble du tractus digestif, mais l'atteinte de l'estomac et du duodénum est la plus fréquente.

Une étude prospective basée sur le recours systématique de **la fibroscopie œsogastroduodénale** a montré que 56 % des patients présentaient des télangiectasies digestives [16].

Cet examen reste la référence pour le dépistage des télangiectasies digestives, qui après les épistaxis sont une cause fréquente d'anémie ferriprive chez les malades.

La vidéocapsule est indiquée en cas de saignement non expliqué [38].



*VIII. DIAGNOSTIC
POSITIF ET ARBRE
DECISIONNEL*

Un diagnostic peut être évoqué devant les critères diagnostiques de Curaçao qui ont été définis en 1999 [23].

- ✓ épistaxis spontanées répétées ;
- ✓ télangiectasies multiples de localisations typiques (lèvres, cavité buccale, doigts, nez) ;
- ✓ histoire familiale (parent au premier degré atteint) ;
- ✓ lésions viscérales (télangiectasies gastro-intestinales, FAV pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou spinales) (Fig. 10).

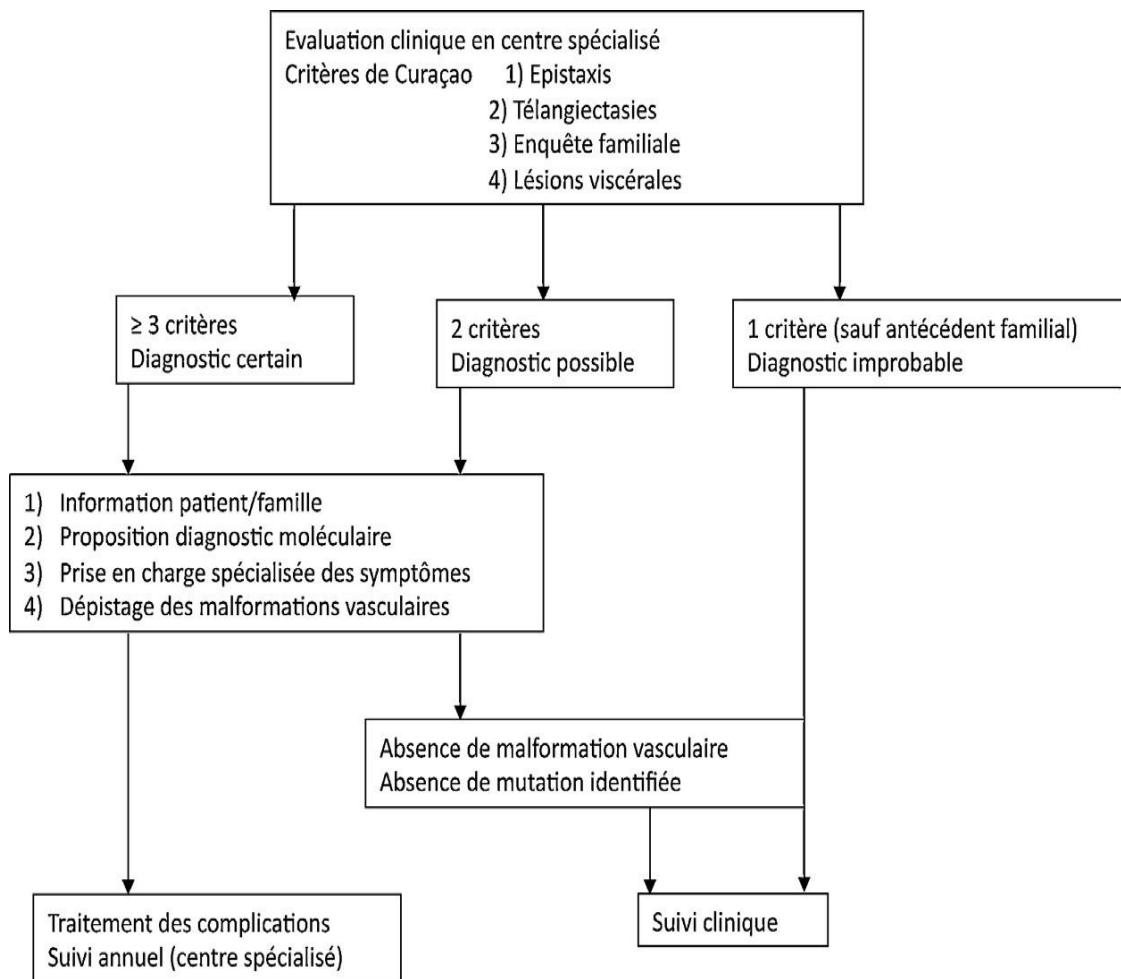


Fig. 10. Diagnostic et prise en charge : arbre décisionnel.

Protocole national de diagnostic et de soin

Tableau I : Critères de Curaçao.

Epistaxis	Spontanées, récurrentes
Télangiectasies	Multiplés (lèvres, cavité orale, doigts, nez)
Lésions viscérales	Télangiectasies gastro-intestinales
	MAV pulmonaire
	FAV hépatiques
	MAV cérébrales
	MAV médullaires
Histoire familiale	Apparenté au premier degré à un porteur de la maladie, définie selon les mêmes critères

MAV : malformation artério-veineuse ; FAV : fistule artério-veineuse.

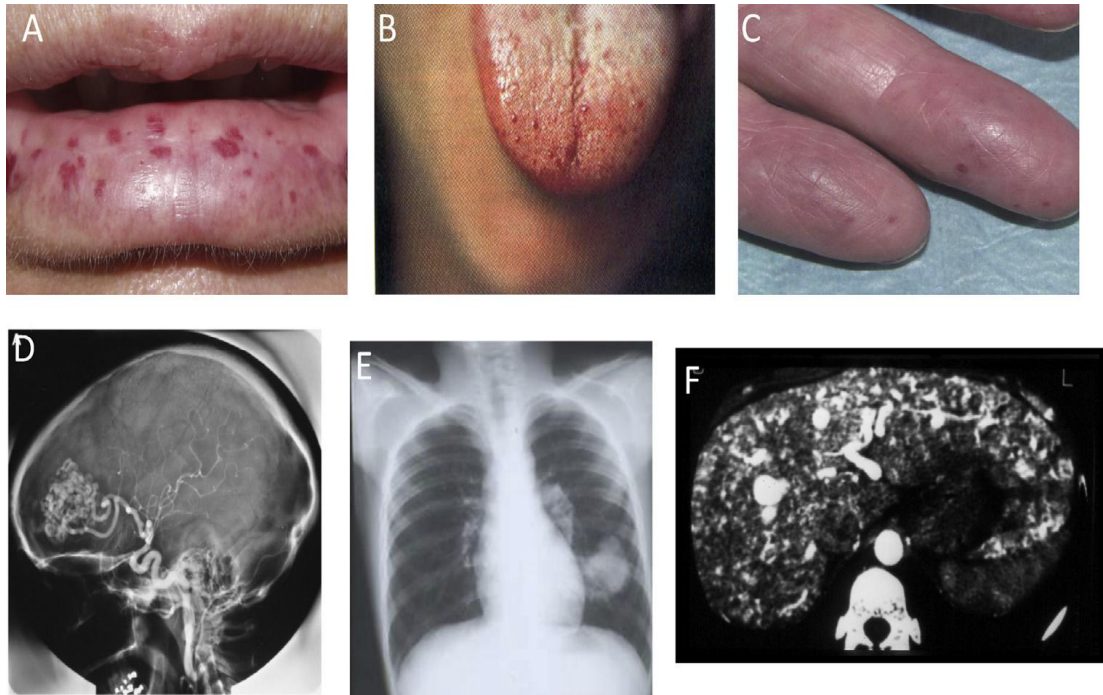


Figure 11 : Manifestations cutanéomuqueuses (A, B, C) et viscérales (D, E, F) de la maladie de Rendu-Osler.

- ✓ Le diagnostic est certain si au moins trois critères sont présents, possible ou suspecté si deux critères sont présents, improbable si un seul critère est présent.
- ✓ Le diagnostic moléculaire est disponible pour les gènes ENG, ACVRL1 et MAHD4. Des mutations pour un de ces trois gènes sont retrouvées chez 90 % des patients pour lesquels le diagnostic clinique est certain.



IX. TRAITEMENT

9.1 Prise en charge symptomatique :

9.1.1 Épistaxis :

Le traitement des épistaxis repose en première intention sur des manœuvres de compression digitale et l'utilisation de tampons hémostatiques.

En cas d'épistaxis abondante et incoercible, le recours à des techniques d'embolisation sélective ou de ligature vasculaire par voie chirurgicale peut être proposé.

La prise en charge au long cours des épistaxis reste un des principaux problèmes au cours de la maladie de Rendu-Osler [39].

Des conseils simples doivent être délivrés aux patients, notamment la nécessité de maintenir les fosses nasales en ambiance humide. Selon la gravité et le retentissement des épistaxis, différentes techniques de traitement endonasal peuvent être proposées [40].

Leur objectif est la diminution de la fréquence des épistaxis qui peut être obtenue par des lasers ou l'injection de produits sclérosants. Cette action peut être répétée dans le temps contrairement à la possibilité d'emboliser les artérioles ou de ligaturer les artères à destinée nasale.

D'autres techniques plus traumatisantes sont parfois envisagées tel que le remplacement de la muqueuse nasale par une greffe cutanée (opération de Saunders) ou la réalisation d'une fermeture nasale chirurgicale (opération de Young).

L'efficacité incomplète de ces thérapeutiques doit faire envisager le recours à des traitements médicaux adjuvants dont l'objectif est la diminution de la fréquence et l'abondance des épistaxis.

Les œstrogènes et les progestatifs ont été proposés avec un certain succès [41], cependant, leur utilisation est problématique chez l'homme et débattue chez la femme au-delà de 50 ans à l'égard du risque carcinologique et cardiovasculaire, thrombotique au premier plan.

L'acide tranéxamique, un anti-fibrinolytique, a également été proposé. Ce traitement est fréquemment utilisé, cependant à ce jour aucune étude prospective contrôlée n'a évalué son efficacité dans cette indication [42].

Un essai thérapeutique national multicentrique (essai ATERO) est encore en cours et ses conclusions devraient être prochainement publiées.

La thalidomide a également été proposée dans des petites séries de patients avec des résultats contrastés [43], la survenue de complications thrombotiques limitant son utilisation.

9.1.2. Télangiectasies :

L'utilisation de lasers pulsés est efficace dans la prise en charge thérapeutique des télangiectasies du visage et des lèvres [44].

9.1.3. Malformations artério-veineuses pulmonaires :

Les patients porteurs de MAVs pulmonaires doivent être informés du risque infectieux et il doit leur être proposé **une antibioprofylaxie** au même titre que celle proposée aux patients ayant une valvulopathie à risque modéré d'endocardite [45].

La vaso-occlusion artérielle pulmonaire est le traitement de choix [46]. Elle permet de prévenir l'hypoxémie secondaire au shunt droit-gauche, son intérêt dans la prévention des complications emboliques est moins clair [47]. Cette procédure est particulièrement indiquée lorsque le diamètre du vaisseau nourricier est supérieur à 3 mm.

9.1.4. Malformations artério-veineuses hépatiques :

La plupart des patients ayant des MAVs hépatiques sont asymptomatiques et dès lors ne nécessitent pas de traitement spécifique. Un traitement doit être proposé devant des shunts symptomatiques et dépend du type de complication. L'insuffisance cardiaque à haut débit nécessite un traitement médical adapté basé sur les bêtabloquants, les diurétiques et la prise en charge de l'anémie et des troubles du rythme (fibrillation auriculaire).

L'hypertension portale répond à la même prise en charge que celle proposée aux patients cirrhotiques, la nécrose biliaire a un pronostic défavorable, la transplantation doit être proposée en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit et reste actuellement la seule alternative thérapeutique en cas d'insuffisance cardiaque ou de nécrose biliaire [48,49].

Cependant, l'indication optimale dans le temps d'évolution de la transplantation hépatique reste débattue. L'embolisation des fistules par voie radiologique n'est pas recommandée du fait du risque de nécrose hépatique ou biliaire.

9.1.5. Malformations artério-veineuses cérébrales et spinales :

Les MAVs cérébrales et spinales compliquées doivent bénéficier d'un traitement. En accord avec la littérature, on estime le risque de complications

hémorragiques chez les patients symptomatiques de l'ordre de 4 % par an [50]. Plusieurs modalités de prise en charge des MAVs cérébrales et spinales peuvent être proposées : résection chirurgicale, chirurgie radiologique stéréotaxique et embolisation ou alors une combinaison de ces techniques.

9.1.6. Malformations artério-veineuses digestives :

Les traitements médicamenteux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des complications hémorragiques digestives. La prise en charge des malformations vasculaires digestives repose sur le traitement endoscopique par coagulation plasma Argon ou laser Nd :YAG.

9.1.7. Anémie :

L'anémie et la carence martiale liées aux saignements répétés ont un retentissement généralement important sur la qualité de vie des patients principalement du fait de l'asthénie et la dyspnée qu'elles entraînent. Une substitution par fer ferreux per os peut être proposée mais elle est généralement insuffisante et mal tolérée, dès lors on préférera le recours à la supplémentation intraveineuse.

9.2) Traitement étiologique de HHT :

Repose sur les Modulateurs de l'angiogenèse

La physiopathologie de la maladie de Rendu-Osler repose probablement sur un déséquilibre de la balance entre facteurs pro-angiogéniques tel le VEGF et anti-angiogéniques tel le BMP9 (Fig. 4).

Ainsi le bévacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF a été proposé dans la prise en charge de cette pathologie. Quelques cas cliniques ou petites séries relatifs à l'efficacité de cette molécule utilisée par voie topique ou systémique dans les épistaxis ou l'anémie du Rendu-Osler ont ainsi été rapportés [51–53].

Récemment, le centre de référence a mené un essai de phase 2 étudiant l'efficacité du bévacizumab chez 25 patients avec atteinte hépatique responsable d'une insuffisance cardiaque à haut débit [54].

Cette étude montre que le débit cardiaque et la durée des épistaxis sont significativement améliorés trois et six mois après la dernière injection du bévacizumab. Seuls deux effets secondaires graves de grade 3 étaient constatés sous la forme d'une hypertension artérielle.

Actuellement aucune thérapie ne cible les gènes défectueux dans HHT. Cependant, plusieurs essais thérapeutiques sont en cours.

Toutefois, le caractère angiogénique de cette pathologie laisse entrevoir une possibilité thérapeutique intéressante par le biais de modulateurs de cette angiogenèse.

Le bevacizumab commercialisé sous le nom d'Avastin (Genentech Inc.) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre toutes les isoformes du VEGFA (**Figure 12**).

Il est actuellement utilisé pour traiter certains cancers (Ceze, Lecomte et al. 2009). La première preuve d'efficacité potentielle de l'Avastin pour traiter HHT a été apportée lorsqu'un patient a reçu de l'Avastin pour traiter un cancer (Flieger, Hainke et al. 2006). Les symptômes de ce patient concernant son HHT ont alors considérablement régressé.

Un autre cas a été rapporté chez une patiente en attente de transplantation hépatique, son traitement à l'Avastin a évité cette intervention suite à une réponse très favorable (Simonds, Miller et al. 2009). D'autres cas dans le traitement des épistaxis sont encore cités (Simonds, Miller et al. 2009); (Davidson, Olitsky et al. 2010).

Les premiers essais semblent très encourageants et un essai de phase II est en cours dans le centre de référence, à Lyon. De plus, une étude montrerait une augmentation du taux circulant de VEGF chez les patients HHT (Sadick, Sadick et al. 2008) et l'associe à une augmentation de la densité microvasculaire dans HHT (Sadick, Naim et al. 2005).

Cette efficacité de l'Avastin semble favoriser le modèle d'angiogenèse excessive pour expliquer l'établissement des fistules.

Les avantages de la thérapie Anti-VEGF ont été observés dans plusieurs tumeurs. Aussi, il y a pas mal d'études qui encouragent l'usage des anticorps dirigés contre ALK1 combiné à cette thérapie. En effet, une étude génétique et pharmacologique utilisant ALK1-F fusionné à la c protéine RAP-041, dirigée contre l'ALK1 a montré qu'ALK1 est une bonne cible de la thérapie anti-angiogénique (Cunha, Pardali et al. 2010).

Des études ont montré que RAP-041 inhibe l'angiogenèse induite par VEGFA et bFGF sur du matrigel (Pertovaara, Kaipainen et al. 1994) ; (Deckers, Van Beek et al. 2002).

Plusieurs inhibiteurs d'ALK1 sont en essai clinique Phase I comme ACE-041 et (Anti-ALK1 humain) pour vaincre les tumeurs résistantes à la thérapie anti-VEGF (Townson, Martinez-Hackert et al. 2012).

Concernant PF-03446962, une étude a montré qu'il interfère avec BMP9 et TGFβ, empêchant le recrutement de l'ENG et bloquant la voie BMP9/ALK1.

Ainsi, PF-03446962 atténue le bourgeonnement des cellules endothéliales sans avoir un effet sur la migration et la prolifération des cellules endothéliales induites par le VEGF.

Ces études mettent la voie ENG/ALK1 parmi les nouvelles stratégies prometteuses dirigées contre l'angiogenèse (Petrillo, Scambia et al. 2012).

De même, deux anticorps anti-ENG, TRC105 et M999, interfèrent avec la voie BMP9/pSMAD1 et pas TGFβ1/pSMAD3 et diminuent la formation des tubes endothéliaux.

Cette action anti-angiogénique pour les anti-ENG est en cours d'évaluation en phase clinique (Nolan-Stevaux O. et al. 2012). Comme l'ENG a un rôle dans l'eNOS endothéliale et l'homéostasie vasculaire, les auteurs proposent que les anti-oxidants puissent prévenir ou retarder le développement des lésions vasculaires chez les patients HHT1 (Toporsian, Gros et al. 2005).

Ainsi, l'inhibition de la voie ALK1 pourrait améliorer l'efficacité des inhibiteurs de VEGF en cas de résistance acquise par les patients. Les inhibiteurs des voies d'ENG et d'ALK1 sont des voies antiangiogéniques alternatives qui s'envisagent pour une stratégie anti-angiogénique combinée à la thérapie basale anti-VEGF plus prometteuse (Bhatt and Atkins 2014).

En 2014, Brian P. Walcott a décrit que le losartan, un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II et utilisé comme molécule anti-hypertension, atténue la morphologie anormale des vaisseaux sanguins et les malformations artério-veineuses in vivo. Il a remarqué que la phosphorylation de SMAD1 a

fortement augmenté après le traitement des morphants invalidés pour ALK1 chez le poisson zèbre.

Cette étude suggère que la modulation de la voie BMP (sa réactivation par Losartan) pourrait être une stratégie thérapeutique chez les patients présentant des MAVs (Walcott 2014). Signalant que le Losartan prévient le développement de l'anévrisme aortique (Habashi, Judge et al. 2006) et sa progression (Holm, Habashi et al. 2011) dans un modèle murin du syndrome Marfan. De plus, deux études ont montré que le Losartan antagonise la voie TGF β (Lacro, Dietz et al. 2007) ; (Matt, Habashi et al. 2008).

De ce fait, les voies VEGF et TGF β /BMP peuvent être manipulées pour réguler le bourgeonnement des cellules endothéliales et la structuration vasculaire vu que leurs régulations diffèrent du point de vue spatial et temporel (Jin, Kaluza et al. 2014).

D'autres agents anti-angiogéniques tels que la thalidomide ou le lénalidomide ont été utilisés et semblent donner des résultats intéressants chez des patients atteints de la maladie HHT (Bowcock and Patrick 2009).

La molécule de thalidomide est actuellement en essai clinique de phase 2 pour son rôle anti-angiogénique dans certains cancers (Tseng, Glisson et al. 2001) , (Figg, Arlen et al. 2001).

Un patient atteint d'un cancer et de HHT a reçu de la thalidomide et a vu ses symptômes de HHT diminuer (Kurstin 2002) ; (Pérez-Encinas, Rabunal Martinez et al. 2002). De plus, une étude franco-néerlandaise a été effectuée sur sept patients HHT qui ont reçu de la thalidomide (Lebrin, Srun et al. 2010). Une amélioration sur la fréquence des épistaxis a été relevée.

Les auteurs montrent que la thalidomine induit une augmentation de la sécrétion de PDGFB par les cellules endothéliales, notamment les "tip cells", ce qui entraîne une augmentation du recrutement des péricytes. Les vaisseaux mieux recouverts apparaissent alors plus solides d'où la diminution des saignements (**Figure 12**).

Dans le même contexte, une équipe a étudié le β -bloqueur propranolol, normalement utilisé pour les hémangiomes infantiles et des indications cardiaques, sur des cellules endothéliales en culture. Le β -bloqueur propranolol est capable de diminuer la migration cellulaire et la formation des tubes. Le plus intéressant est que cette molécule a montré un effet pro-fibrinolytique en diminuant le niveau du PAI1.

Cette étude propose l'administration du β -bloqueur propranolol dans la muqueuse nasale des patients HHT pour contrôler les épistaxis (Albinana, Recio-Poveda et al. 2012).

En outre, un patient ayant un HHT (anémie, télangiectasies, saignements de nez) ayant subi une transplantation hépatique suivie d'une administration de FK506 (un immunosuppresseur) a vu son état s'améliorer grandement. Une étude sur des cellules endothéliales en culture a montré une augmentation du taux d'ALK1 et d'ENG suite au traitement avec du FK506 (Albinana, Sanz-Rodriguez et al. 2011). Ce traitement pourrait donc être administré pour combler l'haploinsuffisance des patients HHT. Plus récemment, il a été montré qu'une dose faible de FK506 (tacrolimus) libère ALK1 de FKBP12 (répresseur de la voie BMP) et active les voies SMAD1/5 et MAPK (Albinana, Bernabeu-Herrero et al. 2010).

Enfin, les patientes pourraient aussi être traitées avec du Raloxifène, un modulateur des récepteurs des oestrogènes, qui augmente le taux d'ALK1 et d'ENG dans les cellules endothéliales en culture (Albinana, Bernabeu-Herrero et al. 2010).

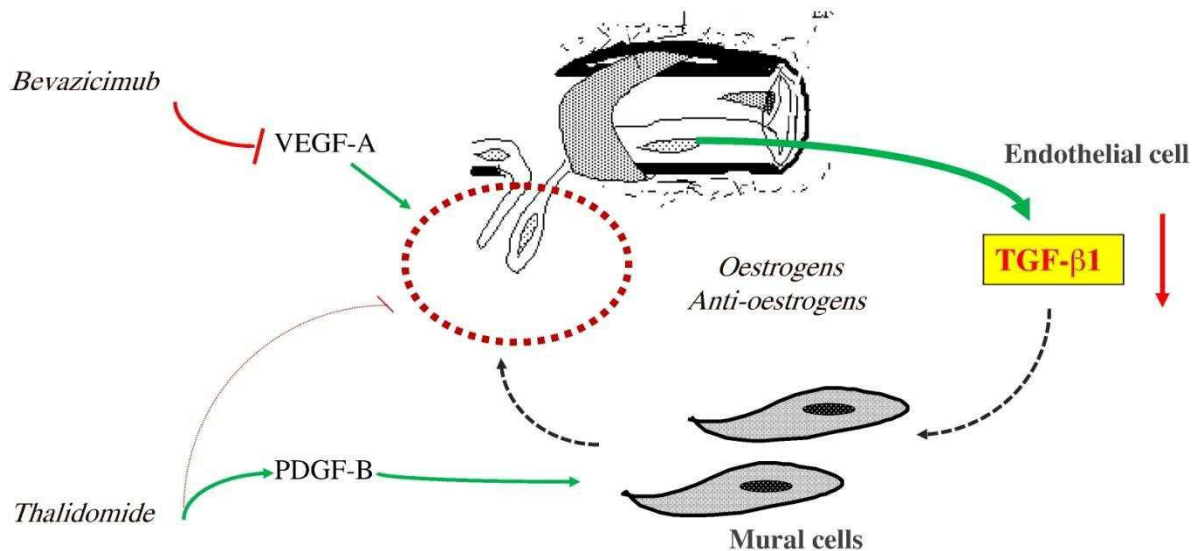


Figure 12: Concept de traitement des vaisseaux anormaux d'HHT. Les mutations HHT perturbent l'axe de recrutement des cellules murales au cours de la prolifération excessive des cellules endothéliales et la formation des tubules. Les approches thérapeutiques potentielles sont la stratégie anti-angiogénique en utilisant le bevacizimub ciblant le VEGF et la thalidomide qui récompense le déficit de TGFβ1 en modifiant la signalisation de PDGF dans les cellules murales. D'après (Shovlin 2010).



X. CONCLUSION

La maladie de Rendu-Osler (MRO) ou *Télangiectasie Hémorragique Héritaire*(HHT) est une maladie vasculaire génétique, de transmission autosomique dominante ; elle est due à un trouble de la fabrication des vaisseaux (vasculogénèse) et à une perturbation de l'entretien (angiogénèse) et de la régulation des vaisseaux (homéostasie).

La lésion de base est une dilatation des vaisseaux distaux (télé-angiectasie).

Cette lésion se manifeste par une tendance hémorragique lorsqu'elle est cutanée ou muqueuse. Ce même type de lésion, lorsqu'elle est située dans un organe, se traduit par l'installation d'un shunt artérioveineux entre les artérioles et les veinules qui s'exprime de façon dépendante du viscère où il s'installe .

Elle se manifeste cliniquement par des épistaxis spontanées et récurrentes, des télangiectasies cutanées siégeant typiquement aux extrémités des doigts, à la lèvre inférieure et à la cavité buccale, et des angiodysplasies muqueuses (digestives).

Sa gravité tient à l'existence de possibles malformations artério-veineuses (MAV) viscérales, en particulier pulmonaires, hépatiques et neurologiques, dont les complications peuvent être redoutables et qu'il convient donc de dépister systématiquement.

La maladie de Rendu-Osler, est due à un trouble de l'angiogénèse lié à des mutations de gènes impliqués dans les voies de signalisation du TGF,

La démarche diagnostique et la prise en charge des patients atteints sont désormais parfaitement établies par un protocole national de diagnostic et de soins (Fig. 10).

- Son diagnostic est d'abord clinique.

Il est affirmé sur la présence de la triade clinique classique associant des épistaxis récidivantes, des télangiectasies cutanéomuqueuses et viscérales et une hérédité autosomique dominante.

La pénétrance de la maladie est forte, complète au-delà de 55 ans. La variabilité d'expression est illustrée par l'existence, dans une proportion variant de 0 à plus de 50%, de signes associés correspondant à des manifestations viscérales (digestives, pulmonaires, hépatiques et neurologiques) et à leurs complications, trompeuses car d'un organe elles peuvent se traduire à travers un autre organe.

- Le diagnostic différentiel concerne des maladies voisines ayant des signes communs, tels le CREST syndrome, le syndrome de Raynaud, ou les télangiectasies héréditaires bénignes (gène localisé)

La prise en charge des patients repose actuellement sur le dépistage de malformations artério-veineuses viscérales et des mesures symptomatiques

Le recours à des modulateurs de l'angiogenèse représente une voie thérapeutique d'avenir.

Les approches thérapeutiques potentielles sont la stratégie anti-angiogénique en utilisant le bevacizumab ciblant le VEGF et la thalidomide qui récompense le déficit de TGF β 1 en modifiant la signalisation de PDGF dans les cellules murales.



XI. RESUME

RÉSUMÉ

Titre : Télangiectasie hémorragique héréditaire : Aspects génétiques, moléculaires, et manifestation clinique

Auteur : Nabil Raihani

Mots Clés : Télangiectasie, épistaxis, malformations vasculaires cutanéomuqueuses, modulateurs de l'angiogenèse.

La maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire touchant une personne sur 5000 à 8000 et se transmet sur un mode autosomique dominant. Les trois gènes identifiés dans la maladie de Rendu-Osler (ENG, ACVRL1, MADH4) codent pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation du TGF dans la cellule endothéliale, à l'origine d'une hyperprolifération endothéliale.

Les symptômes sont des épistaxis récurrentes des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artèreoveineuses viscérales.

Les complications des malformations vasculaires cutanéomuqueuses sont hémorragiques ; alors que les manifestations viscérales, pulmonaires, hépatiques ou neurologiques centrales sont liées à la présence de fistules artèreoveineuses.

La prise en charge des patients repose actuellement sur le dépistage de malformations artèreoveineuses viscérales et des mesures symptomatiques. Pour autant, le caractère angiogénique de cette pathologie laisse entrevoir une possibilité thérapeutique intéressante par le recours à des modulateurs de l'angiogenèse.

ABSTRACT

Title: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetic, molecular aspects and clinical manifestation

Author: Nabil Raihani

Keys words: Telangiectasia, arteriovenous malformations, nosebleeds, Therapeutic modulation of angiogenesis

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) is a development disorder of the vasculature characterized by telangiectases and arteriovenous malformations in specific locations. Among monogenic disorders, it is one of the most common, though affected individuals are widely under-diagnosed. The most common features of this disorder, nosebleeds, and telangiectases on the lips, hands, and oral mucosa are often quite subtle. Mutations in at least five genes may result in hereditary hemorrhagic telangiectasia, but mutations in two genes (ENG and ACVRL1/ALK1) account for approximately 85% of cases. Optimal management requires understanding the specific clinical patterns of these vascular malformations, especially their locations and timing during life. Therapeutic modulation of angiogenesis may be an effective therapy.

ملخص

العنوان : مرض توسع الشعيرات النزفي الوراثي: المظاهر الوراثية , الجزيئية والأعراض السريرية

من طرف: نبيل الريحاني

الكلمات الأساسية : أنجيوديسبلازيا , تشوهات شريانية وريدية , الرعاف , خلايا بطانية أدوية كبح نمو الشعيرات الدموية

مرض توسع الشعيرات النزفي الوراثي: هو اضطراب جيني وراثي يؤدي إلى خلل في تكون الأوعية الدموية أنجيوديسبلازيا ، ويحدث بنسبة واحد لكل 5000 شخص، يتميز برعاف متكرر، ظهور بقع حمراء، أو أرجوانية في الجلد والأغشية المخاطية (خاصة الشفاه وأطراف الأصابع) وتشكل تشوهات شريانية وريدية (MAV) وداخل أنسجة الجسم (الرئة، الكبد والجهاز العصبي...)، قد تؤدي إلى مضاعفات في غياب الكشف عنها، ينتقل المرض عبر وراثية لا جنسية سائدة، وتوجد على الأقل 5 جينات مسببة للمرض (أهمها الأندوغلين، ACVRL1 المسؤولة عن 85% من الحالات) كما ينجم عن هذه الطفرات خلايا بطانية غير طبيعية.

يقتصر العلاج في الوقت الراهن على الأعراض (الحد من الرعاف، علاج فقر الدم...) في حين يتطلب للتحكم الأمثل في تطور المرض فهم الأنماط السريرية لتشوهات الأوعية الدموية، وتطورها عبر الزمن، وإيجاد أدوية من شأنها كبح نمو الشعيرات الدموية الغير الطبيعية والتي لازالت حتى الآن في طور البحث.



XII. REFERENCES

- [1] Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul* 1989;44:3–22.
- [2] Lesca G, Genin E, Blachier C, Olivieri C, Coulet F, Brunet G, et al. Here-ditary hemorrhagic telangiectasia: evidence for regional founder effects of ACVRL1 mutations in French and Italian patients. *Eur J Hum Genet* 2008;16:742–9.
- [3] McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345–51.
- [4] Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al. Muta-tions in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996;13:189–95.
- [5] Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia-associated with mutations in MADH4 (Smad4). *Lancet* 2004;363:852–9.
- [6] Hinck AP. Structural studies of the TGF-betas and their receptors – insights into evolution of the TGF-beta superfamily. *FEBS Lett* 2012;586:1860–70.

- [7] Sieber C, Kopf J, Hiepen C, Knaus P. Recent advances in BMP receptor signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20:343–55.
- [8] Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, Meschino W, McKinnon WC, Guttmacher AE, et al. Endoglin expression is reduced in normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Am J Pathol* 2000;156:911–23.
- [9] Ricard N, Bidart M, Mallet C, Lesca G, Giraud S, Prudent R, et al. Functional analysis of the BMP9 response of ALK1 mutants from HHT2 patients: a diagnostic tool for novel ACVRL1 mutations. *Blood* 2010;116:1604–12.
- [10] Urness LD, Sorensen LK, Li DY. Arteriovenous malformations in mice lacking activin receptor-like kinase-1. *Nat Genet* 2000;26:328–31.
- [11] Sorensen LK, Brooke BS, Li DY, Urness LD. Loss of distinct arterial and venous boundaries in mice lacking endoglin, a vascular-specific TGF-beta coreceptor. *Dev Biol* 2003;261:235–50.
- [12] Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 1999;104:1343–51.
- [13] Roman BL, Pham VN, Lawson ND, Kulik M, Childs S, Lekven AC, et al. Disruption of ACVRL1 increases endothelial cell number in zebrafish cranial vessels. *Development* 2002;129:3009–19.

- [14] Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet* 2003;40:585–90.
- [15] Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BP, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2006;43:371–7.
- [16] Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007;9:14–22.
- [17] Bourdeau A, Faughnan ME, McDonald ML, Paterson AD, Wanless IR, Letarte M. Potential role of modifier genes influencing transforming growth factor-beta1 levels in the development of vascular defects in endoglin heterozygous mice with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Pathol* 2001;158:2011–20.
- [18] Park SO, Wankhede M, Lee YJ, Choi EJ, Fliess N, Choe SW, et al. Real-time imaging of de novo arteriovenous malformation in a mouse model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 2009;119:3487–96.

- [19] David L, Mallet C, Mazerbourg S, Feige JJ, Bailly S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood* 2007;109:1953–61.
- [20] Lamouille S, Mallet C, Feige JJ, Bailly S. Activin receptor-like kinase 1 is implicated in the maturation phase of angiogenesis. *Blood* 2002;100:4495–501.
- [21] Scharpfenecker M, van Dinther M, Liu Z, van Bezooijen RL, Zhao Q, Pukac L, et al. BMP-9 signals via ALK1 and inhibits bFGF-induced endothelial cell proliferation and VEGF-stimulated angiogenesis. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 6):964–72.
- [22] David L, Mallet C, Keramidas M, Lamande N, Gasc JM, Dupuis-Girod S, et al. Bone morphogenetic protein-9 is a circulating vascular quiescence factor. *Circ Res* 2008;102:914–22.
- [23] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66–7.
- [24] Folz BJ, Lippert BM, Wollstein AC, Tennie J, Happle R, Werner JA. Mucocutaneous telangiectases of the head and neck in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia: analysis of distribution and symptoms. *Eur J Dermatol* 2004;14:407–11.

- [25] Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:643–61.
- [26] Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982–1997. *Mayo Clin Proc* 1999;74:671–80.
- [27] Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714–29.
- [28] Sabba C, Pasculli G, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Memeo M, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost* 2007;5:1149–57.
- [29] Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, Lesca G, Cottin V, Faure F, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis* 2007;44:841–5.
- [30] Zukotynski K, Chan RP, Chow CM, Cohen JH, Faughnan ME. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest* 2007;132:18–23.
- [31] Remy J, Remy-Jardin M, Giraud F, Wattinne L. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: clinical utility of three-dimensional helical CT. *Radiology* 1994;191:657–64.

- [32] Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs. multislice computed tomography study. *J Hepatol* 2008;48:811–20.
- [33] Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White Jr RI, Sabba C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;26:1040–6.
- [34] Maher CO, Piepgras DG, Brown Jr RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001;32:877–82.
- [35] Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19: 477–84.
- [36] Krings T, Ozanne A, Chng SM, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. Review of 50 consecutive patients aged 1 day–60 years. *Neuroradiology* 2005;47:711–20.
- [37] Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92:779–84.

- [38] Ingrosso M, Sabba C, Pisani A, Principi M, Gallitelli M, Cirulli A, et al. Evidence of small-bowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy* 2004;36:1074–9.
- [39] Folz BJ, Tennie J, Lippert BM, Werner JA. Natural history and control of epistaxis in a group of German patients with Rendu-Osler-Weber disease. *Rhinology* 2005;43:40–6.
- [40] Geisthoff UW, Fiorella ML, Fiorella R. Treatment of recurrent epistaxis in HHT. *Curr Pharm Des* 2006;12:1237–42.
- [41] Van Cutsem E, Rutgeerts P, Geboes K, Van Gompel F, Vantrappen G. Estrogen-progesterone treatment of Osler-Weber-Rendu disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:676–9.
- [42] Sabba C, Gallitelli M, Palasciano G. Efficacy of unusually high doses of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:926.
- [43] Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, van den Brink S, Freitas C, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* 2010;16:420–8.

- [44] Fernandez-Jorge B, Del Pozo Losada J, Paradela S, Martinez-Gonzalez C. Treatment of cutaneous and mucosal telangiectases in hereditary hemor-rhagic telangiectasia: report of three cases. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9: 29–33.
- [45] Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malfor-mations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J* 2008;205:531–3.
- [46] Pelage JP, Lagrange C, Chinet T, El Hajjam M, Roume J, Lacombe P. Embolisa-tion des malformations artério-veineuses pulmonaires localisées de l’adulte. *J Radiol* 2007;88(3 Pt 1):367–76.
- [47] Chilvers ER, Whyte MK, Jackson JE, Allison DJ, Hughes JM. 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* 1990;142:420–5.
- [48] Bauer T, Britton P, Lomas D, Wight DG, Friend PJ, Alexander GJ. Liver trans-plantation for hepatic arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol* 1995;22:586–90.
- [49] Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, Dumortier J, Saurin JC, Finet G, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl* 2010;16:340–7.

- [50] Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990;73:387–91.
- [51] Dheyauldeen S, Ostertun Geirdal A, Osnes T, Vartdal LS, Dollner R. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis: effectiveness of an injection protocol based on the vascular anatomy of the nose. *Laryngoscope* 2012;122:1210–4.
- [52] Fleagle JM, Bobba RK, Kardinal CG, Freter CE. Iron deficiency anemia related to hereditary hemorrhagic telangiectasia: response to treatment with bevacizumab. *Am J Med Sci* 2012;343:249–51.
- [53] Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope* 2011;121:636–8.
- [54] Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948–55.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 300

سنة: 2017

مرض توسع الشعيرات النزفي الوراثي: المظاهر الوراثية، الجزيئية والأعراض السريرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: نبيل الريحاني

المزاد في: 05 يونيو 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أنجيوديسبلازيا - تشوهات شريانية وريدية - الرعاف - خلايا بطانية -
أدوية كبح نمو الشعيرات الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية