



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 311

**LA MALADIE DE RENDU-OSLER-WEBER :  
A PROPOS DE 03 CAS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le: / / 2018*

**PAR**

**Madame Sara ABDOU**  
*Née le 29 Juin 1992 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Maladie de Rendu-Osler-Weber; Angiodysplasie ; Epistaxis; BEVACIZUMAB

Membres du Jury :

|  |                   |
|--|-------------------|
| <b>Monsieur Ali ABOUZAHIR</b><br>Professeur de Médecine Interne        | <b>Président</b>  |
| <b>Monsieur Youssef SEKKACH</b><br>Professeur de Médecine Interne      | <b>Rapporteur</b> |
| <b>Monsieur Hassan SEDDIK</b><br>Professeur d'Hépatogastro-Entérologie | <b>Juge</b>       |
| <b>Madame Saloua OURAINI</b><br>Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie    | <b>Juge</b>       |
| <b>Madame Wafa AMMOURI</b><br>Professeur de Médecine Interne           | <b>Juge</b>       |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا  
إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**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    | Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                          |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                          |

**Novembre et Décembre 1985**

|                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

**Janvier, Février et Décembre 1987**

|                            |                    |
|----------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUAZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan         | Médecine Interne   |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed       | 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 Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
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

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\*

### **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

### **Novembre 1998**

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

### **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

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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

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

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie





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. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
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\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
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 Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI 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

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

**Décembre 2005** Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

**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

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



**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale

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 Lhoussain\*  
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\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
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  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie

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 Lamyia  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ 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  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam

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  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
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 HANCHI 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

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

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

Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 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\*

Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 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 JM FAR  
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  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-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             | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie – chimie                     |
| Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha             | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen          | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader           | Zootecnie                              |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas      | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila              | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed           | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine           | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                | Chimie Organique                       |

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





***Dédicaces***

***Je dédie cette thèse...***



***A mes très chers parents :***

*Vous avez consenti beaucoup d'efforts et vous vous êtes  
imposés de grandes sacrifices pour moi.*

*Votre énergie, votre courage et votre intégrité ont toujours  
fait mon admiration et mon profond respect.*

*Vous m'avez toujours donné le sourire dans les moments difficiles,  
vous avez toujours su ravivier en moi cette flamme de l'espoir  
pour qu'elle ne s'éteigne jamais.*

*Puisse, votre droiture me servir d'exemple dans ma vie professionnelle.*

*Bien que je vous fasse ici une petite dédicace, j'estime, en fait,  
par la considération que j'ai pour vous, que vos deux noms devraient  
être placés à côté du nom de l'auteur sur la couverture.*

*Je vous aime de tout mon cœur, vous qui avez apporté  
le meilleur à ma vie.*



***A mon père ABDOU HAMMOUD :***

*Toi qui n'as jamais su faire la différence entre tes enfants  
et ceux des autres par ce que pour toi tous les enfants  
étaient les tiens.*

*Toi qui m'a toujours dit de prioriser les études.*

*Homme modeste, humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite.*

*L'amour que tu as porté à tes enfants, la dignité, l'éducation  
et le sens de l'honneur nous servent de modèle.*

*Ce travail est tien.*

*Que Dieu t'accueille dans Son Paradis.*



***A ma mère ARIDAL FATIMA :***

*Toutes ces années d'études depuis la maternelle jusqu'à ce jour ne  
pouvaient être pour moi un succès sans tes bénédictions.*

*Tes enfants auront toujours besoin de ces bénédictions.*

*Après nous avoir donné naissance tu nous as aimé, éduqué, dorloté tout  
en nous apprenant d'être bon, modeste, tolérant et a avoir  
l'amour du prochain.*

*Sois sûre mère que les leçons dispensées ont été bien apprises.*

*Je souhaite que toutes les mamans soient comme toi afin  
que la paix puisse régner dans le monde entier.*

*Que Dieu t'accueille dans Son Paradis.*

*" Rien n'est trop haut pour l'oiseau, s'il vole de ses propres ailes "*



*A ma très chère sœur Nadia,  
son mari Younes et leur petite fille wiam :*

*Ma chère sœur, les mots ne suffisent guère pour exprimer  
l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.  
Mon ange gardien et fidèle dans les moments les plus délicats  
de cette vie mystérieuse.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux  
de bonheur, de santé et de réussite.*



***A ma très chère sœur Loubna,  
son mari Mustapha et leurs enfants Lina et Ahmed :***

*Vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé.  
Voilà le jour que vous avez attendu plus impatiemment que moi et sera  
l'occasion de partager une joie avec votre complicité habituelle.*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour  
et de l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal  
et votre affection si sincère.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,  
de santé et de réussite.*

*Bref, Loubna tu es ma source de joie.*



***A mon cher oncle Driss, mes tantes Khadija et Fouzia :***

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils.*

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand recours.*

*Veillez trouver dans ce travail ma reconnaissance pour vos efforts.*

***A mes cousins Sanae, Issam et Ilias:***

*Vous avez toujours été présents*

*pour les bons conseils.*

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand recours.*

*Veillez trouver dans ce travail ma reconnaissance pour vos efforts.*

*Puisse DIEU vous protéger et renforcer notre fraternité.*



***A ma meilleure amie Chaimae :***

*Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour  
et la tendresse que j'ai pour toi.*

*Je te remercie, pour ton support et tes encouragements,  
et je te dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie  
qu'on a pu partager ensemble.*

*Je remercie DIEU qui a croisé nos chemins.*



***A Youssef :***

*Merci pour ton soutien et tes encouragements  
qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour toi, je  
n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble*

*Je te dédie ce travail, en implorant DIEU de t'accorder une longue vie  
comblée de bonheur, de prospérité et de réussite en te souhaitant  
le brillant avenir que tu mérites.*



***A Adnane :***

*Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect*

*envers vous*

*Que DIEU vous apporte bonheur et vous aide*

*à réaliser tous vos vœux.*



***Aux personnes*** qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues : Samia, Alae, Abdelhakim, Amine...

***A tous mes enseignants du primaire, du secondaire,  
et de la faculté de médecine de RABAT.***

***A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis  
de citer mais que je n'ai pas oublié.***

***Et à tous ceux qui feront partie de ma vie. . .***





***Remerciements***

***A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :***

***Pr. A. ABOUZAHIR***

***Professeur de médecine interne***

***à l'HMMV de Rabat.***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.*

*Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*



***A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR  
DE THESE :Pr. Y.SEKKACH  
Professeur de médecine interne  
à l'HMMV de Rabat. .***

*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 avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement  
clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie  
n'ont rien d'égal que votre compétence.*

*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 MAITRE ET JUGE :***

***Pr. H.SEDDIK***

***Professeur d'hépatogastro-entérologie  
à l'HMMV de Rabat..***

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.  
Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous  
touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde  
reconnaissance.*



***A NOTRE MAITRE ET JUGE :***

***Pr.S.OURAINI***

***Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie***

***à l'HMMV de 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 MAITRE ET JUGE :***

***Pr.W.AMMOURI***

***Professeur de médecine interne.***

***à CHU Ibn Sina de Rabat.***

*Vous nous faite l'honneur de juger ce modeste travail.*

*Soyez assurée de notre grand respect. Nous vous remercions également  
de l'aide précieuse que vous nous avez apportée pour la conception  
de ce travail.*



# ABRÉVIATIONS

**ACVRL1 (ALK1)** : Activin Receptor Like Kinase 1

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**BH4** : tétrahydrobioptérine 4

**BMP** : Bone Morphogenetic Protein

**Cells Id** : Inhibiteurs de la différenciation

**CML** : cellules musculaires lisses

**DPC4** : Deleted in Pancreatic Carcinoma locus

**dpp** : decapentaplegic

**ENG** : Endogline

**eNOS** : endothelial nitric oxide synthase

**HHT ou THH** : Télangiectasie Hémorragique Héritaire

**HMEC-1** : Human Microvascular Endothelial Cell

**HMVECd** : Human MicroVascular Endothelial Cell from the dermis

**HMVECI** : Human Microvascular Endothelial Cell from lungs

**hnRNP** : heterogeneous nuclear ribonucleoproteins

**HPAEC** : cellules endothéliales pulmonaires humaines

**Hsp90** : heat shock protein 90

**JPHT** : Syndrome de polypose juvénile associé à

**L-ENG**: long Endogline

**LOH** : Loss of Hétérozygotie ou perte de l'hétérozygotie

**MADH4** : Mothers Against dpp Homolog 4

**MAV** : Malformations artério-veineuses

**MEC** : matrice extracellulaire

**MEEC** : cellules embryonnaires endothéliales murines

**MMPs** : métalloprotéases

**MRCAs** : Most Recent Common Ancestors

**MRO**: maladie de Rendu-Osler

**PAH** : Hypertension Artérielle Pulmonaire

**PAI** : Plasminogen Activator Inhibitor

**PDGF-B** : Platelet-Derived Growth Factor B

**ROW**: Rendu-Osler-Weber.

**R-SMAD**: Recepteur Smad

**S-ENG**: short Endogline

**Smad** : Small+ Mad

**Smurfs** : Smad Ubiquitin Regulatory Factors

**SNO-Hb** : S- nitroso-hemoglobin

**snRNP** : small nuclear ribonucleoproteins

**SOD** : Superoxyde dismutase

**TGF $\beta$**  : Transforming Growth Factor  $\beta$

**THH1** : Télangiectasie Hémorragique Hériditaire du type 1

**THH2** : Télangiectasie Hémorragique Hériditaire du type 2

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

**VSMCS** : cellules musculaires lisses vasculaires

## LISTE DES FIGURES :

**Figure 1 :** IRM cérébrale : acquisitions axiales en Sq FLAIR (a), T1 GADO (b) et T2\* (c).

**Figure 2 :** IRM cérébrale avec reconstructions 3D de l'angioIRM artérielle.

**Figure 3:** Dilatation de l'artère hépatique avec MAV.

**Figure 4 :** Radiographie thoracique. (A) : Face, (B) : Profil.

**Figure 5 :** TDM THORACIQUE, Coupes axiales en fenêtre parenchymateuse.

**Figure 6:** Répartition selon le sexe.

**Figure 7 :** Pourcentage des symptômes révélateurs.

**Figure 8 :** Répartition des MAVS selon le siège.

**Figure 9:** Evolution du taux de l'hémoglobine chez une de nos patientes sous Bévacizumab.

**Figure 10 :** Vasculogénèse et angiogénèse.

**Figure 11:** Représentation schématique d'une évolution d'une télangiectasie cutanée.

**Figure 12:** Les deux étapes de l'angiogénèse.

**Figure 13 :** Voies de signalisation Smad-dépendantes de la famille du TGF.

**Figure 14 :** HHT déséquilibre de l'angiogénèse.

**Figure 15:** Dérégulation de la balance angiogénique dans la maladie de Rendu-Osler-Weber.

**Figure 16 :** Structure de l'ADNc de l'ENG.

**Figure 17 :** Invalidation totale de l'ENG chez les souris.

**Figure 18 :** Structure de l'ADNc de l'ACVRL1.

**Figure 19 :** Structure de la protéine d'ALK1.

**Figure 20 :** Invalidation totale d'ACVRL1 chez la souris.

**Figure 21:** Structure typique des Smads (en se basant sur la structure de Smad3).

**Figure 22:** Epidémiologie de la maladie de Rendu-Osler-Weber en France en A et le département de Deux- Sèvres en B.

**Figure 23:** Télangiectasies cutanées.

**Figure 24:** Vision endoscopique avec multiples atteintes muqueuses.

**Figure 25:** Télangiectasies au niveau des lèvres.

**Figure 26:** Malformation artérioveineuse de la lingula.

**Figure 27 :** Aspect TDM d'une atteinte hépatique de maladie de Rendu- Osler avec grosse artère hépatique.

**Figure 28 :** Présence de deux micro MAV asymptomatiques au niveau du vermis et de l'hémisphère cérébelleux droit.

**Figure 29:** Fistule cérébrale par IRM.

**Figure 30:** Présence de deux malformations artério veineuses.

**Figure 31 :** Malformation artérioveineuse de la lingula ; Radiographie thoracique.

**Figure 32 :** Spectre de l'évolution des malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) en TDM.

**Figure 33:** Algorithme de dépistage des FAVP chez les patients avec MRO.

**Figure 34 :** Échographie abdominale ; Malformations artério-veineuses hépatiques.

**Figure 35 :** Fistules artério-veineuses intrahépatiques compliquant une HHT.

**Figure 36:** Scanner spiralé. Phase précoce 25 secondes après injection intraveineuse de produit de contraste.

**Figure 37:** Fiche de surveillance des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler –Weber.

**Figure 38:** Stratégie de surveillance clinique dans la maladie de Rendu-Osler Weber.

**Figure 39 :** Courbe montrant l'évolution du taux d'hémoglobine avant et après traitement par bevacizumab.

**Figure 40 :** Concept de traitement des vaisseaux anormaux d'HHT.

**Figure 41 :** Vaso-occlusion percutanée lors d'une angiographie pulmonaire numérisée.

**Figure 42:** Manifestations viscérales Rendu –Osler, présentation et traitement.

**Figure 43:** Physiopathologie de l'HTAP.

**Figure 44 :** Abscès hépatique (4 cm) du segment.

## **LISTE DES TABLEAUX :**

**Tableau 1:** principales caractéristiques des trois observations colligées durant notre étude.

**Tableau 2 :** répartition des cas selon l'âge.

**Tableau 3 :** principaux symptômes révélateurs.

**Tableau 4 :** critères diagnostiques de la MRO objectivés chez nos patientes.

**Tableau 5:** les principales mutations génétiques dans la maladie de Rendu Osler Weber.

**Tableau 6 :** Critères diagnostiques de la maladie de Rendu Osler « Critères de Curaçao».

**Tableau 7 :** Rythme de consultation des patients ROW.

**Tableau 8 :** les principales complications des MAV rencontrées dans la maladie de Rendu-Osler-Weber.

# SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                   | 1  |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....          | 4  |
| Observation 1 .....                         | 7  |
| Observation 2 .....                         | 12 |
| Observation 3 .....                         | 16 |
| <b>RESULTATS ET ANALYSE</b> .....           | 23 |
| <b>I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE</b> .....       | 24 |
| <b>II. DONNEES CLINIQUES</b> .....          | 25 |
| A- Antécédents.....                         | 25 |
| B- Circonstances de découverte.....         | 25 |
| C- Durée d'évolution.....                   | 27 |
| D- Examen clinique.....                     | 27 |
| <b>III. DONNEES PARA CLINIQUES</b> .....    | 28 |
| A. Biologie.....                            | 28 |
| B. Radiologie .....                         | 28 |
| 1- Radiographie standard .....              | 28 |
| 2- La tomодensitométrie .....               | 28 |
| 3- L'imagerie par résonance magnétique..... | 28 |
| <b>IV. DONNEES GENETIQUES</b> .....         | 30 |
| <b>V.CRITERES DIAGNOSTIQUES</b> .....       | 30 |
| <b>VI. ATTITUDE THERAPEUTIQUE</b> .....     | 31 |

|  |           |
|--|-----------|
| 1. Traitement médical .....                          | 31        |
| 2. Traitement chirurgical .....                      | 31        |
| VII. EVOLUTION.....                                  | 32        |
| 1. A court terme .....                               | 32        |
| 2. A long terme .....                                | 32        |
| <b>DISCUSSION</b> .....                              | <b>33</b> |
| I. HISTORIQUE .....                                  | 35        |
| II. GENERALITES SUR LES PHACOMATOSES .....           | 36        |
| III -ANGIOGENESE ET SYSTEME VASCULAIRE .....         | 38        |
| III.1 Vascularisation et embryogénèse .....          | 38        |
| III.2 Vascularisation chez l'adulte .....            | 39        |
| III.3 Microcirculation .....                         | 40        |
| IV- HISTOLOGIE.....                                  | 41        |
| IV- 1. Télangiectasies.....                          | 41        |
| IV- 2. Malformations artério-veineuses .....         | 41        |
| V. PHYSIOPATHOLOGIE .....                            | 43        |
| V-1. L'angiogénèse .....                             | 43        |
| V-2. Etiopathogénie .....                            | 47        |
| V-3. Les théories de « Second Hit » et « LOH » ..... | 53        |
| VI. GENETIQUE .....                                  | 55        |
| VI.1. Le gène Endogline (ENG) .....                  | 56        |
| VI.2. Le gène ACVRL1 (ALK1) .....                    | 59        |
| VI.3. Le gène MADH4 ou SMAD4 .....                   | 63        |

|  |     |
|--|-----|
| VII. EPIDEMIOLOGIE .....   | 67  |
| VII.1. Fréquence .....   | 67  |
| VII.2. Age .....   | 67  |
| VII.3. Sexe .....  | 67  |
| VII.4. Géographie.....   | 68  |
| VIII .DIAGNOSTIC .....   | 70  |
| VIII .1.Diagnostic positif.....  | 70  |
| VIII-1.1 Manifestations cliniques : .....                                  | 70  |
| VIII -1-1 .1Atteinte cutanéomuqueuses (télangiectasies, angiodyplasies) :. | 70  |
| VIII-1-1.2 Epistaxis : .....   | 73  |
| VIII-1.1.3 Malformations artérioveineuses viscérales : .....               | 76  |
| VIII-1.1.3.1 Malformations artérioveineuses pulmonaires : .....            | 76  |
| VIII-1.1.3.2 Les malformations vasculaires hépatiques :.....               | 79  |
| VIII-1.1.3.3 Les malformations vasculaires cérébrales et spinales : .....  | 81  |
| VIII.1.1.4 Autres manifestations cliniques : .....                         | 85  |
| VIII.1.1.4.1 Anémie ferriprive chronique :.....                            | 85  |
| VIII.1.1.4.2 Maladie de Rendu-Osler et grossesse: .....                    | 85  |
| VIII.1.2 Manifestations Paracliniques : .....                              | 86  |
| □Biologiques :.....  | 86  |
| □Radiologiques : .....   | 87  |
| VIII.2. Diagnostic différentiel : .....                                    | 102 |
| VIII.3. Critères diagnostiques :.....                                      | 107 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>IX – SURVEILLANCE</b> .....                | 108 |
| IX. 1- Objectifs .....                        | 108 |
| IX. 2- Professionnels impliqués .....         | 108 |
| IX. 3- Eléments de surveillance .....         | 108 |
| 4 - Rythme et contenu des consultations ..... | 109 |
| <b>X. TRAITEMENT</b> .....                    | 113 |
| X. 1. But .....                               | 113 |
| X. 2.Moyens .....                             | 114 |
| 1. Professionnels impliqués .....             | 114 |
| 2. Moyens thérapeutiques.....                 | 114 |
| X.3. Indications .....                        | 120 |
| X.4. Traitement adjuvant .....                | 128 |
| <b>XI. EVOLUTION - PRONOSTIC</b> .....        | 130 |
| XI. 1. Evolution.....                         | 130 |
| XI. 2. Pronostic .....                        | 138 |
| <b>XII. DEPISTAGE</b> .....                   | 140 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                       | 141 |
| <b>RESUMES</b> .....                          | 144 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                    | 148 |



La maladie de Rendu-Osler est une dysplasie vasculaire également connue sous le nom de Télangiectasie hémorragique héréditaire (ou HHT selon les initiales anglo-saxonnes).

Elle a été individualisée de l'hémophilie par les médecins Rendu (1896) et Osler (1901).

Le diagnostic repose sur la présence simultanée de trois paramètres :

- Des hémorragies nasales spontanées (appelées épistaxis) [1] ;
- Des télangiectasies (communications anormales entre les veinules et les artérioles, avec disparition du lit capillaire) localisées dans des régions particulières (bouche, pulpe des doigts) [1] ;
- son caractère familial [2].

Une conférence internationale tenue en 1999 [3] a confirmé l'importance de ces trois critères pour le diagnostic tout en y ajoutant la présence des lésions viscérales, qui sont à l'origine de complications pouvant menacer le pronostic vital, au niveau pulmonaire, digestif, hépatique et cérébral.

Les symptômes de la maladie s'installent progressivement, plus ou moins tôt selon les sujets.

La transmission d'une génération à l'autre se fait sans saut de génération, selon le mode autosomique dominant, ce qui signifie que les enfants d'un patient ont 50 % de risque d'avoir hérité de la mutation.

Cette pathologie bénéficie actuellement de progrès de la biologie moléculaire rendant possible un diagnostic précis qui pourrait déboucher sur un conseil génétique.

En nous aidant de l'analyse de la littérature récente, à travers l'étude de trois observations colligées au Service de médecine interne de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat, nous nous sommes fixés pour ce travail les objectifs suivants :

- Analyser le profil épidémiologique de la maladie.
- Etudier les différents moyens diagnostiques, cliniques, et para cliniques de la maladie.
- Déterminer les différentes possibilités thérapeutiques.
- Préciser le profil évolutif.
- Rappeler l'intérêt d'un dépistage précoce par des moyens actuellement disponibles et celui du conseil génétique qui en découle.



# ***Matériels et méthodes***

Notre travail a concerné trois dossiers de patients suivis dans le Service de Médecine interne de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et analytique réalisée par analyse des dossiers des archives du Service précité.

Les critères diagnostiques pour notre étude regroupaient des éléments cliniques et Para cliniques correspondant aux critères de Curacao établis lors d'une conférence du *Scientific Advisory Board* de la Fondation International de la MRO à Curaçao en 1999 [1].

Les informations recueillies dans les dossiers comportaient les données suivantes :

- Epidémiologiques :
  - Age de début.
  - Sexe.
  - Antécédents personnels et familiaux.
- Cliniques :
  - Topographie et nombre des lésions
  - Examen clinique complet
- Para cliniques :
  - Tomodensitométrie (TDM).
  - Imagerie par résonance magnétique (IRM).
  - étude génétique
  - Echocardiographie.
  - Autres.

- Thérapeutiques
- Evolutives :
  - Evolution sous traitement.
  - Observance du traitement.
  - Signes évoquant des complications.

Durant la période de cette étude, nous avons colligé 3 patients dont toutes de sexe féminin.

L'âge moyen à la première consultation variait entre 23-52 ans.

Nous présentons ci-après la description de nos 03 observations suivie d'un tableau Récapitulatif des principales caractéristiques des patientes concernées.

## **Observation 1 :**

Jeune patiente de 23 ans ayant comme principal antécédent une histoire familiale d'épistaxis (père et fratrie).

Admise pour épistaxis récurrentes avec syndrome anémique.

Son histoire clinique remonte à l'enfance par la survenue d'épistaxis bilatéraux de moyenne abondance, spontanés provoqués par des efforts minimes compliqués par un syndrome anémique, aggravé le jour de son admission aux urgences par l'apparition d'épistaxis de grande abondance sans autre saignement extériorisé.

A son admission l'examen clinique trouvait une patiente consciente présentant une pâleur cutanéomuqueuse, apyrétique, eupnéique au repos, tachycarde avec FC : 100B/min, avec des télangiectasies de la langue et un hippocratisme digital.

### **Sur le plan biologique :**

- NFS : hb : 6,6 g/dl, VGM : 60,9 fl., TCMH: 18,5 pg.

Les autres lignées sont respectées.

- Fer sérique : 8 µg/dL (valeurs normales : 75-175 µg/dL).
- Ferritinémie : 1,5 ng /ml (valeurs normales : 11- 336 ng /ml).
- VS : 18 mm à la première heure.
- CRP : inférieur à 1. (valeur normale : < 6mg/l).
- TP : 58 %.
- TCK : 37,2 sec.

## Sur le plan morphologique :

- L'Angio-IRM cérébrale objective :
  - ❖ une malformation artério-veineuse temporo-pariéto-occipitale droite alimentée par des branches du tronc pariéto-occipital de la sylvienne et de la cérébrale postérieure droite modérément dilatées, le drainage veineux se fait par l'intermédiaire d'une veine dilatée se jetant dans le sinus latéral droit (**Fig 1,2**).
  - ❖ présence de deux petites malformations télangiectasiques artériolo-veinulaires l'une frontale gauche alimentée par une fine branche frontale de la sylvienne et dont le drainage veineux est assuré par une veinule corticale vers le sinus longitudinal supérieur, l'autre cérébelleuse gauche alimentée par une fine branche de la cérébelleuse moyenne gauche avec un drainage veineux vers le sinus latéral gauche.
  - ❖ Présence de télangiectasies multiples au niveau des fosses nasales et des lèvres.
- L'Angio-TDM thoraco-abdominale :
  - ❖ Met en évidence de nodules pulmonaires bilatéraux correspondants à des fistules artério-veineuses avec une dilatation tortueuse de l'artère hépatique commune et de ses branches intra-hépatiques, avec présence de dilatation veineuse touchant les VSH, VCI, les veines rénales, et la veine splénique (**Fig 3**).
- La fibroscopie œsogastroduodénale : objective des lésions d'angiodysplasie diffuse siégeant au niveau gastrique et de l'intestin grêle.

### **Sur le plan génétique:**

L'étude génétique n'a pas été réalisée chez cette patiente.

Le diagnostic de la maladie de Rendu-Osler-Weber a été retenu devant :

- Epistaxis spontanées et répétées.
- Histoire familiale d'épistaxis.
- Télangiectasies linguales.
- Malformations artério-veineuses :
  - ❖ Cérébrales (pariéto-temporale droite superficielle).
  - ❖ Pulmonaires bilatérales.
  - ❖ Hépatiques (fistules artério-veineuses et dilatation de l'artère hépatique et de ses branches).

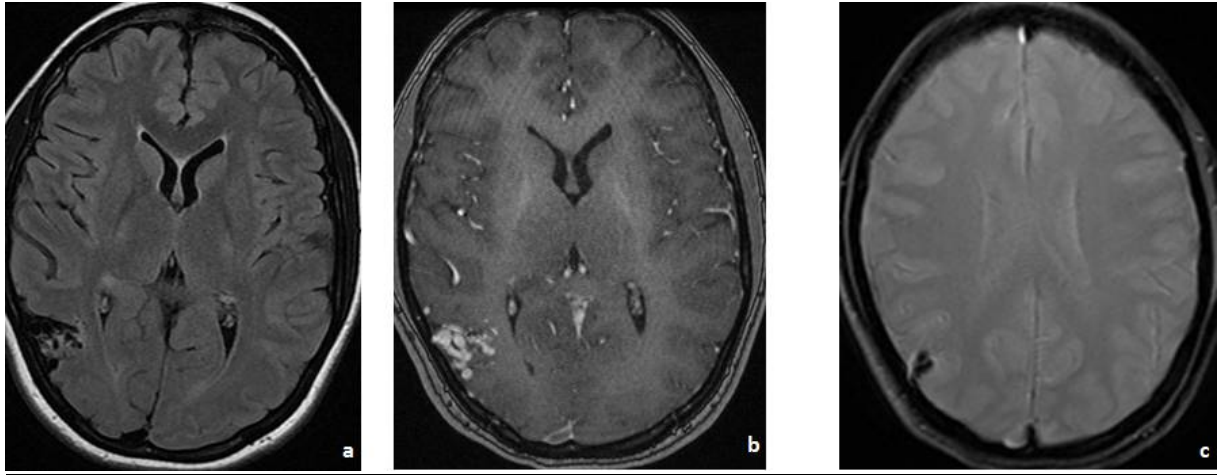
### **Sur le plan thérapeutique :**

La patiente a été transfusée à plusieurs reprises avec supplémentation en fer.

Cependant vu la persistance et l'importance des épistaxis , qui aggravent le syndrome anémique de notre patiente un traitement bi mensuel par le Bévacizumab a été introduit pour un total de 06 cures .

### **Sur le plan évolutif :**

Il a été noté une amélioration clinique, radiologique, et biologique avec normalisation du taux de l'hémoglobine sous traitement anti-angiogénique.



**Figure 1** : IRM cérébrale : acquisitions axiales en Sq FLAIR (a), T1 GADO (b) et T2\* (c). Structures vasculaires serpentineuses superficielles, au niveau pariéto-temporal droit avec petite hémorragie corticale en hyposignal T2\*; Iconographie de l'HMMV RABAT service de médecine interne ..



**Figure 2** : IRM cérébrale avec reconstructions 3D de l'angioIRM artérielle Malformation artériovoineuse droite à haut débit; Iconographie de l'HMMV RABAT service de médecine interne.



**Figure 3:** dilatation de l'artère hépatique avec MAV ;  
Iconographie de l'HMMV RABAT service de médecine interne.

## Observation 2 :

Patiente âgée de 36ans, ayant comme antécédents notables :

- Epistaxis récidivantes depuis 06 ans.
- spondylodiscite D8-D9 d'origine bactérienne à germe non identifié traitée en 2014.
- péricardite minime (11 /2014) de régression spontanée.
- ADP médiastinales traitées comme d'origine tuberculeuse sans amélioration clinico-scannographique .

Admise pour : syndrome anémique et poly arthralgies.

Son histoire clinique remonte à 08 ans par l'installation d'épistaxis récurrentes spontanées compliquées d'un syndrome anémique sans autre site d'hémorragie extériorisée avec apparition d'arthralgies d'allure inflammatoire siégeant au niveau des genoux, des épaules puis des mains ainsi que des lombalgies évoluant depuis 02 ans dans un contexte fébrile, de sueurs nocturnes et d'altération d'état général.

L'examen clinique à l'admission trouve : une patiente eupnéique au repos sans orthopnée pesant 85 Kg pour une taille de 1,73m et donc un IMC de  $28,4\text{Kg/m}^2$ , tachycarde à 100 B/min, avec une pâleur cutanéomuqueuse et des télangiectasies au niveau de la face.

L'examen ostéo-articulaire objective une douleur intense à la palpation et la mobilisation du rachis dorsal.

L'examen abdominal trouve un abdomen souple, avec une sensibilité de l'hypochondre droit, sans hépatosplénomégalie ni de masse palpable.

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

### **Sur le plan biologique :**

- NFS : hb : 6 g/ dl, VGM : 58 fl.,  
Hyperleucocytose à 20000 elt/mm<sup>3</sup> à prédominance neutrophile (18 000 elt/mm<sup>3</sup>).
- Ferritinémie : 56 ng / ml.
- Un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 369 mg/ l et une VS à 65 mm la première heure.
- Le TP: 82 %.
- Temps de saignement IVY : 4min.
- Hémocultures sont négatives.
- L'ECBU est stérile.
- Sérologies HVB, HVC, HIV, Brucellose, et recherche de BK sont négatifs.
- La recherche de BK dans les crachats et le tubage gastrique est négative.
- Le reste des examens biologiques notamment le bilan hépatique, lipidique et rénal est sans anomalies.

### **Sur le plan morphologique :**

- Radiographie du thorax : normale.
- Radiographie des sinus et panoramique dentaire : normales.
- Radiographie standards des articulations (humérale, fémorale, du coude) ne montrant pas d'anomalies.

- L'échographie abdominale et le scanner abdomino-pelvien sans anomalies.
- IRM du rachis est en faveur d'une ostéo-arthrite infectieuse D8-D9 fort probablement d'origine bactérienne avec abcès épidual postérieur.
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne : montre un nodule pulmonaire droit associé à des adénopathies médiastinales.
- Angioscanner thoraco-abdominal : objective des anomalies de perfusion hépatique au temps artériel s'homogénéisant au temps portal.
- Biopsie des glandes salivaires : infiltrat stade 2 de Chisholm Masson.
- Biopsie des artères temporales : remaniements dystrophiques de la média et épaissement de l'intima, avec absence de signes en faveur d'athérosclérose ou de la maladie de Horton.
- Biopsie bronchique : processus inflammatoire chronique non spécifique
- Biopsie digestive (FOGD+ colonoscopie) : gastrite atrophique à HP

### **Sur le plan thérapeutique et évolutif :**

La patiente a présenté une spondylodiscite D8-D9 d'origine infectieuse (fort probablement bactérienne), la patiente a été mise sous antibiothérapie (C3G et quinolone) administrée par voie veineuse pendant 21 jours puis relais par voie orale en totalisant une durée de 02 mois.

L'évolution est marquée, dès le troisième jour du traitement, par une nette amélioration clinique (disparition de la fièvre et des douleurs) et biologique avec régression du syndrome inflammatoire.

Devant les épistaxis récidivantes chroniques sans cause retrouvée, la maladie de Rendu Osler a été suspecté.

### **Sur le plan génétique :**

La patiente a été adressée dans un centre spécialisé : hôpital Louis Pradel-LYON, 28 avenue du Doyen Lépine 69377 Bron Cedex, Service de génétique, Centre de référence de la Maladie de Rendu-Osler, où une étude génétique fut réalisée objectivant la mutation suivante :

- Gène : ENG et ALK1 EXON 7 : délétion avec décalage du cadre de lecture, Nucléotides C 934 -943 del , protéine : p. his 312 trpsfs 39.

Devant l'anémie à rechutes sévères avec 06 g/ dl d'hémoglobine ,et la non réponse au traitement symptomatique fait d'apport martial, et de transfusions itératives, un traitement par Bévacizumab était décidé et entrepris à la dose de 5mg/kg/15j pour un total de 6 injections.

Ce traitement, sans effets secondaires chez notre patiente a permis une remarquable diminution de la fréquence des épistaxis et des transfusions, et normalisation du taux d'hémoglobine à 12 g/dl.

### Observation 3 :

Patiente âgée de 52 ans,

Admise pour hémoptysies récidivantes.

Ayant comme antécédents :

- Angor instable avec spasmes coronariens en 1994 avec coronarographie normale.
- HTA sous inhibiteur calcique (1 CP /jour).
- diabète type 2 sous ADO et insuline lente (2013).
- Hémoptysie récidivante depuis 1993, justifiant une lobectomie inférieure droite en 1997, et 06 épisodes d'électrocoagulation pour malformation artério-veineuse bronchique lobaire supérieure droite.
- Granulomatose hépatique traitée comme d'origine tuberculeuse.

Son histoire clinique remonte à 1993 par l'apparition d'hémoptysies intermittentes traitées par lobectomie inférieure droite et 06 séances d'électrocoagulation, par ailleurs la patiente rapporte la persistance des hémoptysies de moyenne abondance, associés 15 jours avant son admission à une hématurie totale avec pollakiurie et douleur lombaire bilatérales, sans brûlures mictionnelles ni dysurie, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie.

L'examen clinique trouve une patiente eupnéique au repos, tachycarde 103B/min, TA : 180/90 mmhg, pesant 71kg, pour une taille de 1,61m, soit un BMI de 27,5Kg/m<sup>2</sup>

Examen général : patiente en bon état général, pas de télangiectasies des muqueuses.

Examen pulmonaire : pas de signe de détresse respiratoire, mais présence d'hémoptysie à l'effort.

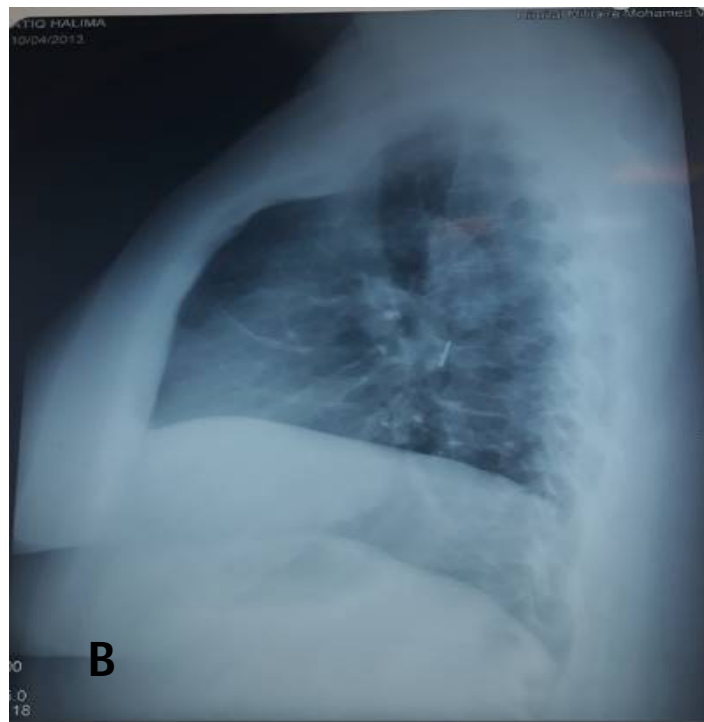
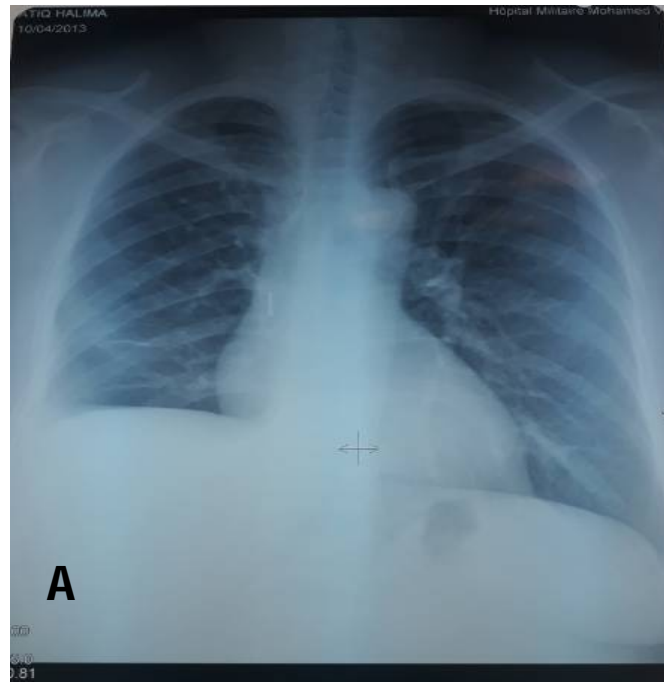
Examen cardio-vasculaire, abdominal, neurologique sans particularités.

**Sur le plan biologique :**

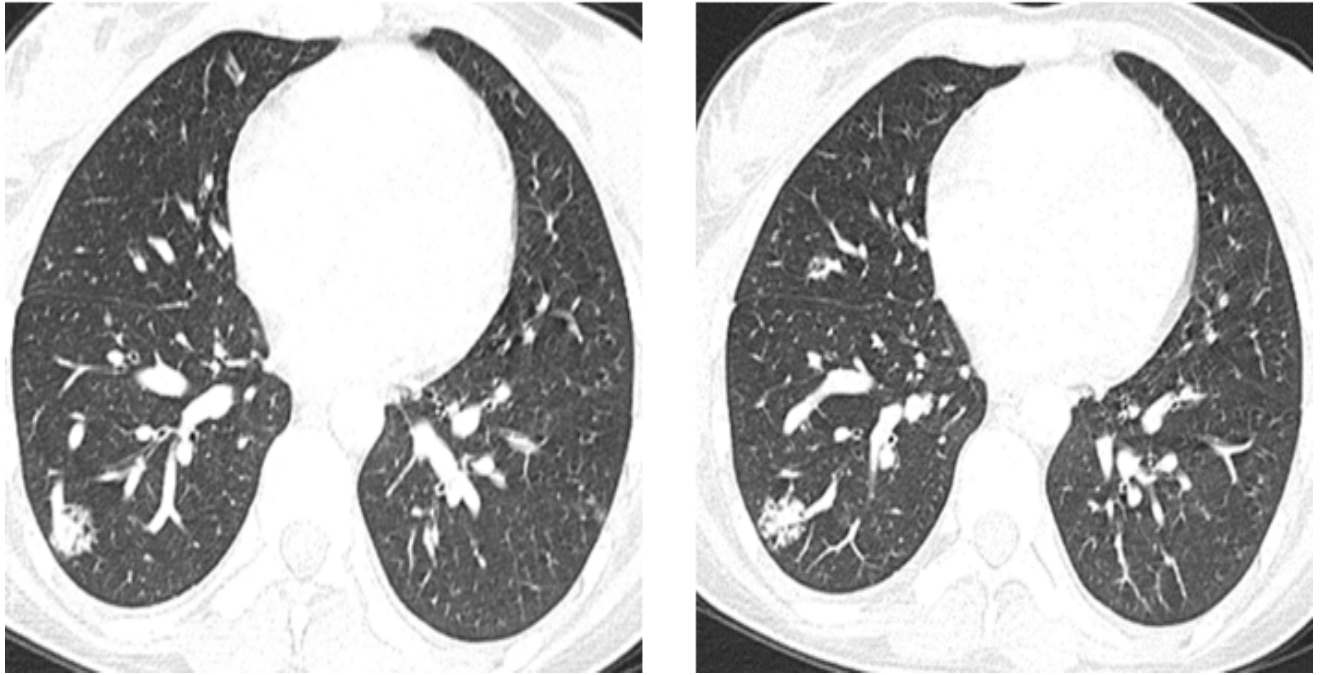
- NFS: hb : 13,9 g/dl, GB : 7810 elt/mm<sup>3</sup>, PNN : 5220 elt/mm<sup>3</sup>, Plq :313000 elt/mm<sup>3</sup>.
- TP : 100%.
- CRP: 41 mg/l.
- Sérologies:
  - ❖ VHB + avec une PCR à: 2,58 log.
  - ❖ Le reste des sérologies à savoir, le VHD, HVC, CMV, VIH sont négatives.
- Protéinurie des 24h : négative.
- Immunologie :
  - ANCA à fluorescence péri nucléaire atypique.
  - AAN : 1/80, fluorescence mouchetée.
  - Anticorps anti-membrane basale : négatif.
  - Complément C3 –C4 –CH50 : normal.
  - Anti DNA : négatifs.
  - Enzyme de conversion : 108 UI/l.
  - Dosage pondéral des immunoglobulines :
    - ❖ IgG : 12,5 g/l. (valeur normale : 6,6- 12,8 g/l).
    - ❖ IgA : 4,56 g/l. (valeur normale : 0,7-3,4 g/l).
    - ❖ IgM : 1,65 /l. (valeur normale : 0,5-2,1 g/l).

### **Sur le plan morphologique :**

- Radiographie du thorax : normale en dehors de la lobectomie inférieure droite (**Fig 4**).
- ECG : normal pas de trouble de rythme ni de repolarisation.
- Fibrotest : F0 –F1, A1.
- TDM thoracique : présence d'un syndrome micronodulaire dans le segment dorsal du lobe supérieur droit, pouvant être en rapport avec une malformation vasculaire, avec présence d'un petit rétrécissement focal à l'origine de la dorsale du LDS, présence d'un épaissement pariétal diffus (**Fig 5**).
- Fibroscopie bronchique : sténose du segment dorsal du lobe supérieur droit.



**Figure 4** : Radiographie thoracique. (A) : Face, (B) : Profil. Atélectasie en bande en rapport avec la lobectomie inférieure droite ; Iconographie de l'HMMV RABAT service de médecine interne.



**Figure 5** : TDM THORACIQUE: Coupes axiales en fenêtre médiastinale, C+. Petite Malformation artério-veineuse postéro-basale gauche ; Iconographie de l'HMMV  
RABAT service de médecine interne.

**Sur le plan génétique :**

- Gène : ENG et ALK1 EXON 7 : délétion avec décalage du cadre de lecture, Nucléotides C 934 -943 del, protéine : p. his 312 trpsfs 39

**Sur le plan thérapeutique et évolutif :**

Le diagnostic de la télangiectasie hémorragique héréditaire fut posé chez notre patiente, un traitement par Bévacizumab a été instauré avec un total de 6 injections, avec amélioration clinique, et recul des lésions.

|   | <b>Cas 1</b>  | <b>Cas 2</b>   | <b>Cas 3</b>  |
|---|---|--|---|
| <b>Age de début</b>                     | 23  | 36   | 52  |
| <b>Sexe</b>                             | F   | F  | F   |
| <b>Histoire familiale</b>               | +   | -  | -   |
| <b>épistaxis</b>                        | +   | +  | -   |
| <b>Télangiectasies cutanéomuqueuses</b> | +   | -  | -   |
| <b>Lésions viscérales (radiologie)</b>  | + MAV cérébrales.<br>+MAV pulmonaires.<br>+MAV hépatiques.<br>+ Angiodysplasie diffuse à la FOGD.   | + MAV pulmonaires.<br>+ADP médiastinales.<br>+MAV hépatiques.  | + MAV pulmonaire bronchique lobaire supérieure droite.  |
| <b>Biologie</b>                         | Anémie à 6 g/dl   | Anémie à 6 g/dl  | Hb : 13,9 g/dl  |
| <b>Génétique</b>                        | Non faite.  | Gène ENG etALK1, EXON 7, délétion avec décalage du cadre de lecture, Nucléotides C 934 - 943 del,protéine : p. his 312 trpsfs 39 | Gène ENG et ALK1, EXON 7, délétion avec décalage du cadre de lecture, Nucléotides C 934 - 943 del,protéine : p. his 312 trpsfs 39 |
| <b>Evolution thérapeutique</b>          | bonne évolution clinico-radiologique sous Bévacicumab avec recul de 05 ans après la dernière cure . | Bonne évolution clinico-radiologique sous Bévacicumab avec recul de 05 ans après la dernière cure.                               | bonne évolution clinico-radiologique sous Bévacicumab avec recul de 07 ans après la dernière cure..                               |

**Tableau 1** : Principales caractéristiques des trois observations colligées durant notre étude.



## ***Résultats et analyse***

## I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

➤ Répartition des patients en fonction de :

- A- Age : l'âge moyen est de 49ans, avec des extrêmes allant de 23 ans à 52 ans.
- B- Sexe : les trois patients sont tous de sexe féminin soit 100 (%).

| Tranche d'âge      | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|--------------------|---------------|-----------------|
| Inférieur à 20 ans | 0             | 0               |
| 21-30 ans          | 1             | 33              |
| 31-40ans           | 1             | 33              |
| 41-50 ans          | 0             | 0               |
| Supérieur à 50 ans | 1             | 33              |
| Total              | 3             | 100             |

Tableau 2 : Répartition des cas selon l'âge.

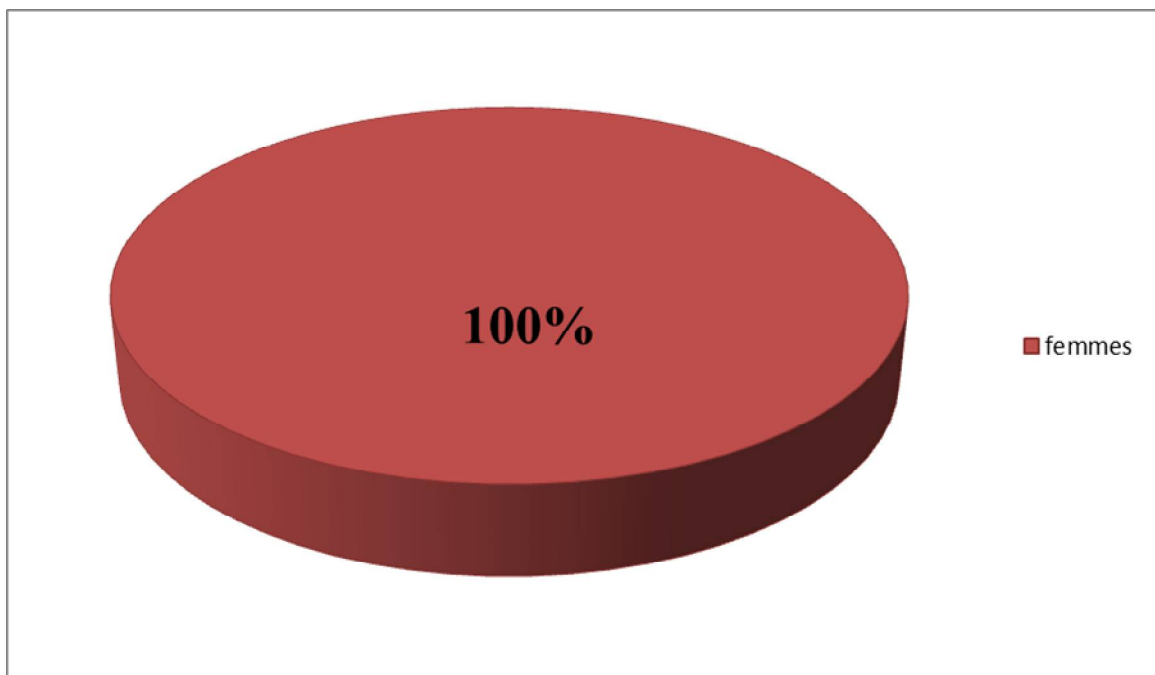


Figure 6: Répartition selon le sexe.

## **II. DONNEES CLINIQUES :**

### **A- Antécédents :**

On avait noté la présence d'histoire familiale d'épistaxis chez une de nos patientes soit 33% des cas.

En ce qui concerne les antécédents personnels pathologiques, ils ont été rapportés chez deux de nos patientes soit 67% des cas, dont on précise :

- Chez la patiente (2) : épistaxis récidivantes (depuis 07ans) ;  
spondylodiscite d'origine bactérienne ;

Péricardite minime de régression spontanée ;

Adénopathies médiastinales ;

- Chez la patiente (3) : hémoptysies récidivantes justifiant une lobectomie inférieure droit associée à des épisodes d'électrocoagulation pour malformation artério-veineuse lobaire supérieure droite.

Granulomatose hépatique.

### **B- Circonstances de découverte :**

#### **1-Epistaxis :**

Deux de nos patientes (67%) présentaient des épistaxis récurrentes altérant la qualité de vie.

#### **2-Syndrome anémique :**

Les 2 /3 de nos patientes (67%), avaient été admis pour syndrome anémique profond avec taux d'hémoglobine à 06 g/dl.

### 3-Hémoptysies :

Une patiente de cette série a consulté pour hémoptysies récidivantes (33 %).

### 4- Manifestations ostéo-articulaires :

Une patiente avait comme antécédent une spondylodiscite, et a été admise pour lombalgies d'allure inflammatoire (33%).

| Signe clinique                   | Nombre de cas | Pourcentage % |
|----------------------------------|---------------|---------------|
| Epistaxis                        | 2             | 67            |
| Syndrome anémique                | 2             | 67            |
| Hémoptysie                       | 1             | 33            |
| Manifestation ostéo-articulaires | 1             | 33            |

Tableau 3 : Principaux symptômes révélateurs.

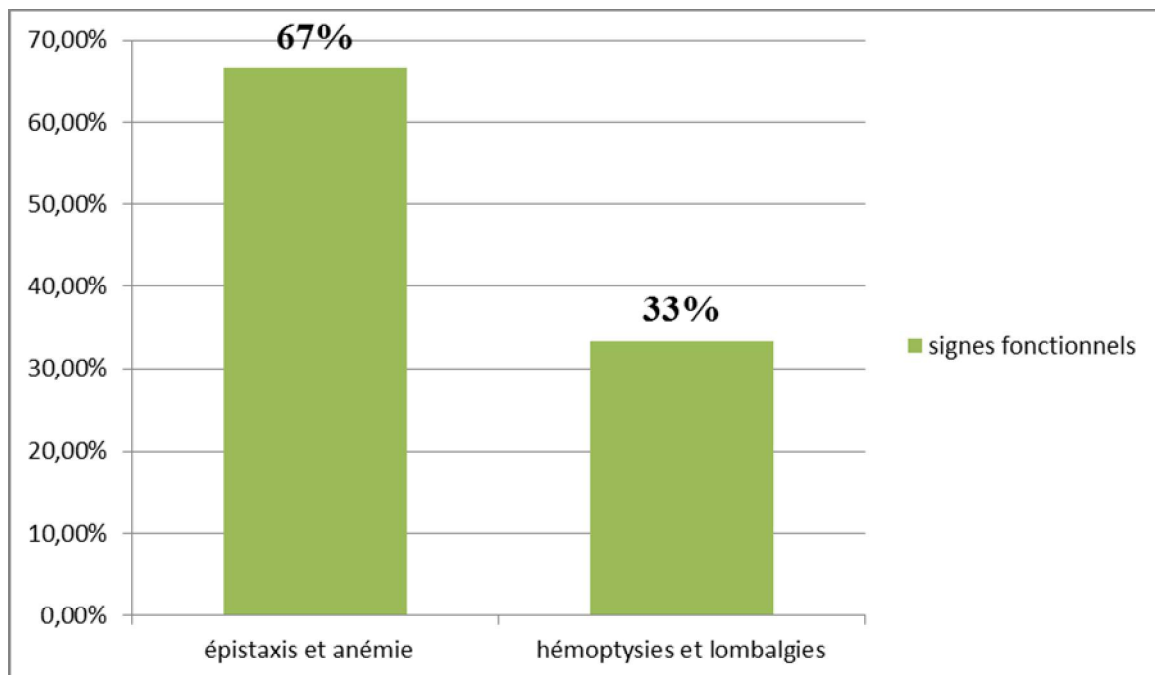


Figure 7 : Pourcentage des symptômes révélateurs.

### **C- Durée d'évolution :**

La durée d'évolution avant l'hospitalisation était étalée depuis l'enfance chez une de nos patientes, et comprise entre 07ans et 10 ans dans 67% avec une moyenne de 8 ans.

### **D- Examen clinique :**

- Télangiectasies cutanéomuqueuses :
- Les télangiectasies ont été objectivées à l'examen clinique chez 1/3 de nos patientes.
- En dehors de la spondylodiscite objectivée chez une de nos patientes (33% des cas) le reste de l'examen clinique était sans particularités.

### **III. DONNEES PARA CLINIQUES :**

#### **A. Biologie :**

Le bilan biologique avait objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez deux de nos patientes (67%), ainsi qu'une ferritinémie effondrée chez une de nos patientes (33%) traduisant ainsi le retentissement des épistaxis récidivantes.

#### **B. Radiologie :**

##### **1- Radiographie standard :**

La radiographie conventionnelle a été faite chez toutes les patientes et avait montré Un aspect normal dans les 3 cas, soit 100 % des cas.

##### **2- La tomodensitométrie :**

A été réalisée chez les trois patientes soit 100% des cas, a permis de mettre en évidence :

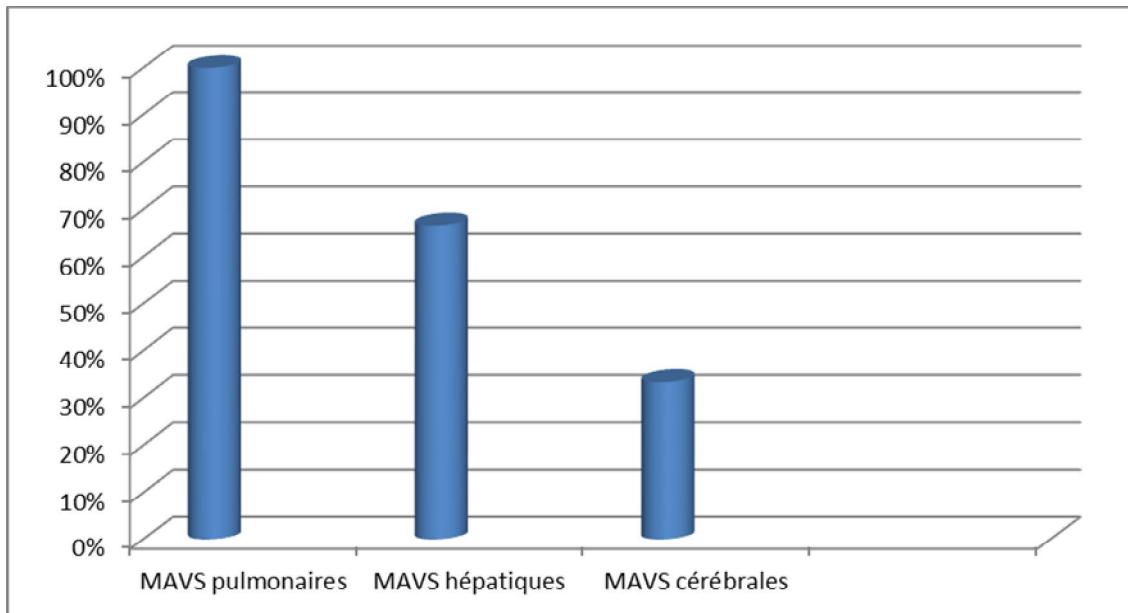
- La présence de malformations artério-veineuses pulmonaires chez les trois patientes soit 100% des cas.
- La présence de malformations artério-veineuses hépatiques chez deux de nos patientes soit 67% des cas.

##### **3- L'imagerie par résonance magnétique :**

Réalisée chez deux de nos patientes (67%) montrant :

- Des malformations artério-veineuses cérébrales avec télangiectasies chez une de nos patientes soit 33% des cas.

- Une ostéo-arthrite infectieuse D8-D9 avec abcès épidural postérieur chez une patiente soit 33% des cas.



**Figure 8 :** Répartition des MAVS selon le siège.

#### IV. DONNEES GENETIQUES :

Deux malades de notre série ont pu bénéficier de l'étude génétique soit 67% des cas qui a objectivé :

- La présence de mutation au niveau du gène de l'ENG et l'ALK1 EXON 7 : délétion avec décalage du cadre de lecture, Nucléotides C 934 -943 del, protéine : p. his 312 trpsfs 39.

#### V.CRITERES DIAGNOSTIQUES :

Les critères diagnostiques pour notre étude sont les critères de Curaçao définis en 1999[3], et dont les éléments sont :

- 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) ;

Le diagnostic est [4] :

- ✓ Certain si au moins trois critères sont présents.
- ✓ Possible ou suspecté si deux critères sont présents.
- ✓ Improbable si un seul critère est présent.

| Critères diagnostiques | Patiente 1 | Patiente 2 | Patiente 3 |
|------------------------|------------|------------|------------|
| Epistaxis              | +          | +          | -          |
| Télangiectasies        | +          | -          | -          |
| Histoire familiale     | +          | -          | -          |
| Lésions viscérales     | +          | +          | +          |

Tableau 4 : Critères diagnostiques de la MRO objectivés chez nos patientes.

Le diagnostic était :

- Certain chez la première patiente.
- Possible chez la deuxième patiente.
- Improbable chez la troisième patiente.

## **VI. ATTITUDE THERAPEUTIQUE :**

### **1. Traitement médical :**

Il avait surtout un rôle symptomatique, suite au syndrome anémique important deux de nos patientes ont été transfusées avec apport martial soit 67 % des cas.

Toutes les patientes de notre série (100%) ont bénéficié de cures de Bévacizumab (Avastin), entrepris à la dose de 05mg/kg /15j pour un total de 06 injections.

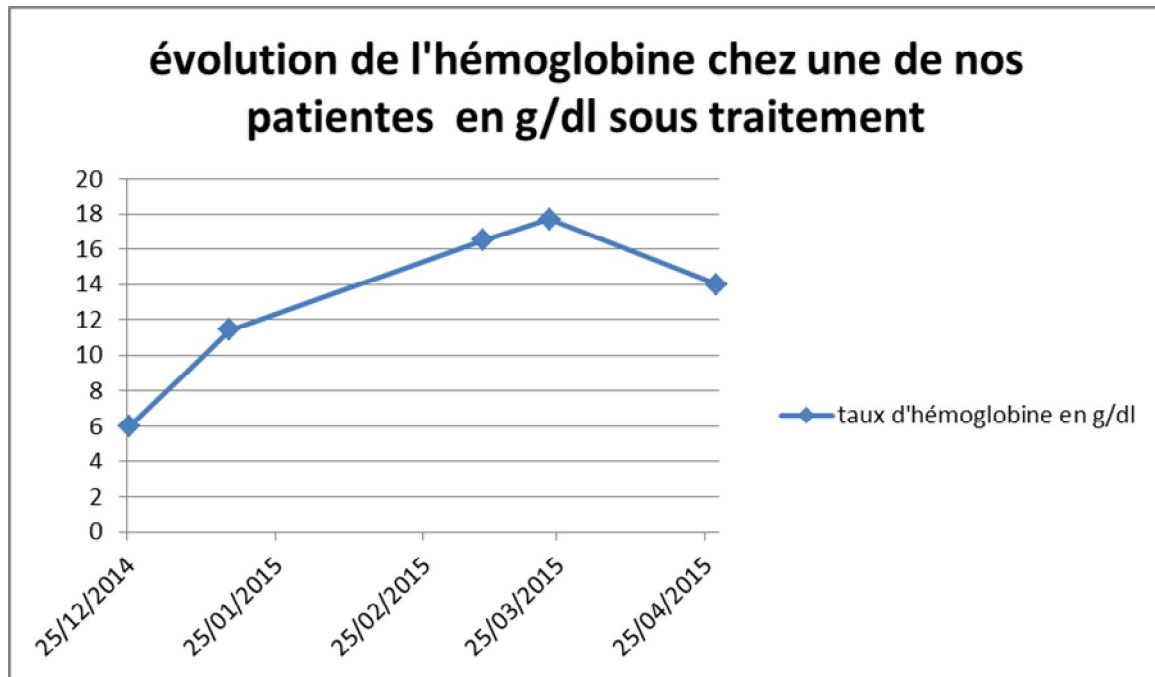
### **2. Traitement chirurgical :**

Deux interventions de lobectomie avec 06 épisodes d'électrocoagulation ont été réalisées chez une de nos patientes (33 %).

## VII. EVOLUTION :

### 1. A court terme :

L'évolution à court terme a été marquée par la régression des signes clinico-scannographiques sous traitement et correction des chiffres de l'hémoglobine.



**Figure 9:** Evolution du taux de l'hémoglobine chez une de nos patientes sous Bévacicumab.

### 2. A long terme :

L'évolution à long terme était difficile à apprécier.



***Discussion***

La maladie de RENDU OSLER WEBER a été décrite pour la première fois par un dermatologue français, Henri RENDU, en 1896.

La description a été complétée par un médecin canadien, William OSLER en 1902, puis par un dermatologue anglais, Frederick Parkes WEBER en 1907.

Puis immédiatement rebaptisée HHT (télangiectasie hémorragique héréditaire) par l'américain Hanes en 1909.

Elle est due à un trouble de la fabrication des vaisseaux (angiogénèse) et à une perturbation de l'entretien et régulation des vaisseaux (homéostasie).

La lésion de base est une dilatation des vaisseaux distaux (téléangiectasie).

Cette lésion se manifeste par une tendance hémorragique lorsqu'elle est cutanée ou muqueuse.

Ce même type de lésion, lorsqu'elle est située dans un organe, se traduit par l'installation d'un shunt artério-veineux entre les artérioles et les veinules qui s'exprime de façon dépendante du viscère où il s'installe.

## I. HISTORIQUE :

L'individualisation clinique de la maladie s'est faite sur une quarantaine d'années à la fin du dix-neuvième siècle [5].

Benjamin Babington décrit en 1865 des épistaxis héréditaires affectant des sujets de cinq générations successives [6].

Wickham Legg rapporta un cas d'hémophilie avec épistaxis et naevi multiples [7].

Henri Rendu en 1886 décrit un patient atteint d'épistaxis récidivantes responsables d'anémie, d'angiomes cutanés et muqueux disséminés, dans un contexte familial d'épistaxis [8].

Outre la caractérisation clinique claire de la maladie, Rendu la distingua formellement de l'hémophilie avec laquelle Legg notamment l'avait confondue.

Osler [9] rapporta en détail deux cas alors qu'il était au Johns Hopkins Hospital à Baltimore, puis revint sur la maladie lorsqu'il fut " Regius Professor " à Oxford [10].

D'autres cas furent ensuite rapportés, notamment par Frederick Parkes Weber [11], d'où la terminologie anglo-américaine d'Osler-Weber-Rendu disease (l'ordre du triple éponyme variant selon les pays).

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 Frederic Hanes, en 1909 [12], qui introduira le terme «**Télangiectasies Hémorragiques Héréditaires**» 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 weber. »

## II. GENERALITES SUR LES PHACOMATOSES

Les phacomatoses regroupent des maladies congénitales très différentes sur le plan génétique, clinique et radiologique [13] :

Elles touchent de façon variable et parfois associée le neuroectoderme, le mésoderme et l'endoderme.

La classification strictement embryologique, fondée sur la prédominance de tel ou tel feuillet embryonnaire, ne saurait plus correspondre exactement aux manifestations cliniques des phacomatoses.

En effet, celles-ci traduisent souvent des origines blastodermiques intriquées. Pour cette raison, on lui préfère une classification éminemment pratique, prenant en compte les principales entités nosologiques et le caractère lésionnel prévalant dans certaines structures.

### ➤ **Les phacomatoses angiomateuses :**

Ce sont des affections dont la lésion, plus souvent malformative que tumorale, intéresse le système vasculaire, atteignant au cours de la **vie fœtale**, et de façon diffuse, la partie angioblastique du système **mésenchymateux**.

La présence d'hémangiomes multiples caractérise divers syndromes, parmi lesquels il faut citer :

- l'angiomatose héréditaire hémorragique, ou maladie de Rendu-Osler, qui est systémique (hémangiomes multiples cutanéomuqueux localisés sur la peau, les muqueuses buccale, nasale... les viscères).

- l'angiomatose encéphalotrigéminée, ou maladie de Sturge-Weber (hémangiome plan de la face associé à un hémangiome pie-mérien voire à un hémangiome choroïdien) (métamérique).
- la maladie de Von Hippel-Lindau qui associe une angiomatose rétinienne, un hémangioblastome du cervelet et des atteintes viscérales multiples (phéochromocytome, cancer du rein). Le gène a été localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25).

➤ **Les neurofibromatoses.**

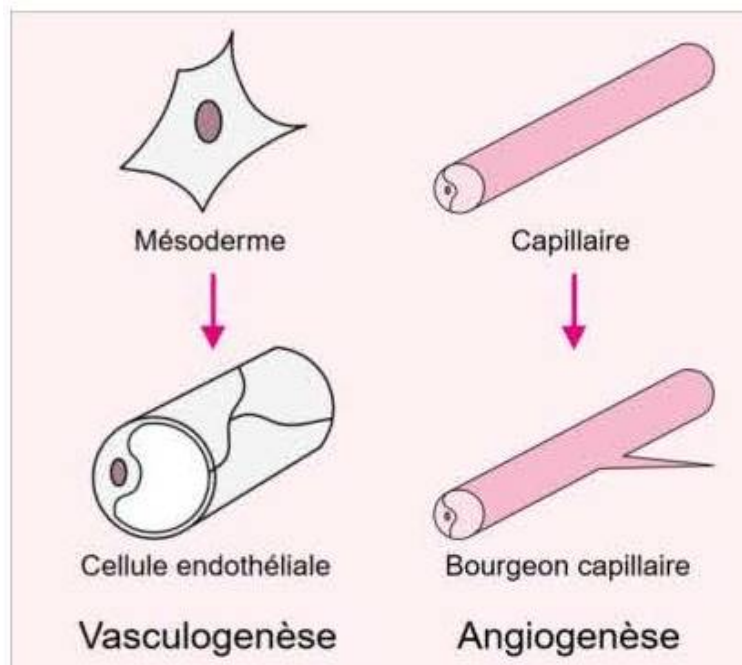
➤ **Les phacomatoses pigmentaires.**

### III -ANGIOGENESE ET SYSTEME VASCULAIRE :

#### III.1 Vascularisation et embryogénèse :

Au cours de l'embryogénèse, il se déroule tout d'abord le phénomène de vasculogénèse :

Lors de la phase prénatale, des précurseurs mésenchymateux, les hémangioblastes, se différencient en angioblastes, qui eux même se différencient en cellules endothéliales. On obtient un réseau primitif de structures vasculaires, comme le tube endocardique et le rudiment de l'aorte dorsale ( **Fig 10**).



**Figure 10** : Vasculogénèse et angiogénèse [14].

Le système vasculaire est composé d'abord d'un simple tube de cellules endothéliales, qui devient :

- soit un capillaire après différenciation et apparition de péricytes,

- soit devient une artère ou une veine après intégration de cellules musculaires lisses.

Dans un second temps, se déroule le phénomène d'angiogénèse : formation de nouveaux vaisseaux à partir de cellules endothéliales préexistantes.

Certains organes sont vascularisés principalement par vasculogénèse, comme le poumon, alors que le système nerveux central se vascularise par angiogénèse [14].

### **III.2 Vascularisation chez l'adulte :**

C'est principalement le phénomène d'angiogénèse qui assure la néo vascularisation chez l'adulte ; cependant des angioblastes persistent dans le sang, contribuant également à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins après la naissance.

Le système vasculaire est constamment sous l'influence de régulateurs négatifs et positifs de l'angiogénèse qui sont mis en balance.

Ces régulateurs sont des cytokines, également appelées facteurs de croissance polypeptidiques [14].

- Les régulateurs positifs de l'angiogénèse sont majoritaires lors de la phase d'activation:
  - VEGF: vascular endothelial growth factor. Le VEGF engendre la formation de filipodes et lamellipodes chez les cellules de l'extrémité et est essentiel dans le changement de phénotype de la cellule endothéliale [15].
  - FGF: fibroblast growth factor.
- Les régulateurs négatifs sont majoritaires lors de la phase de maturation au cours duquel il y a assemblage et maintien de l'intégrité vasculaire :

- Angiopoïétines
- PDGF: platelet-derived growth factor [15].
- TGF- $\beta$ : transforming growth factor- $\beta$ .

La réponse de la cellule endothéliale dépend du contexte : présence et concentration d'autres cytokines dans le secteur ; interaction cellule-cytokine-MEC ; configuration géométrique des cellules et organisation de leurs cytosquelettes ; forces biomécaniques imposées par la circulation sanguine [14].

Dans un corps sain, les cellules endothéliales ont un taux de renouvellement lent et l'arbre vasculaire est quiescent [14].

### **III.3 Microcirculation :**

La microcirculation est indispensable à l'oxygénation des tissus et au fonctionnement des organes : transport de l'oxygène, des nutriments, élimination des produits métaboliques, système immunitaire [16] ; [17].

La microcirculation est assurée par les vaisseaux sanguins les plus fins de l'organisme (moins de 100 $\mu$ m de diamètre), comprenant les artérioles, les capillaires et les veinules.

On y retrouve principalement des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses (notamment dans les artérioles), et les cellules composant le sang.

- La microcirculation artérielle joue un rôle dans la régulation de la résistance vasculaire et dans l'harmonisation du débit sanguin avec la demande métabolique des cellules. C'est ensuite dans le lit capillaire que les échanges entre le sang et les cellules ont lieu [16].

## IV- HISTOLOGIE

**On décrit deux types de lésions histologiques:**

### IV- 1. Télangiectasies :

Dilatations permanentes des petits vaisseaux sanguins de la peau, muqueuses ORL et buccales, tractus intestinal.

### IV- 2. Malformations artério-veineuses :

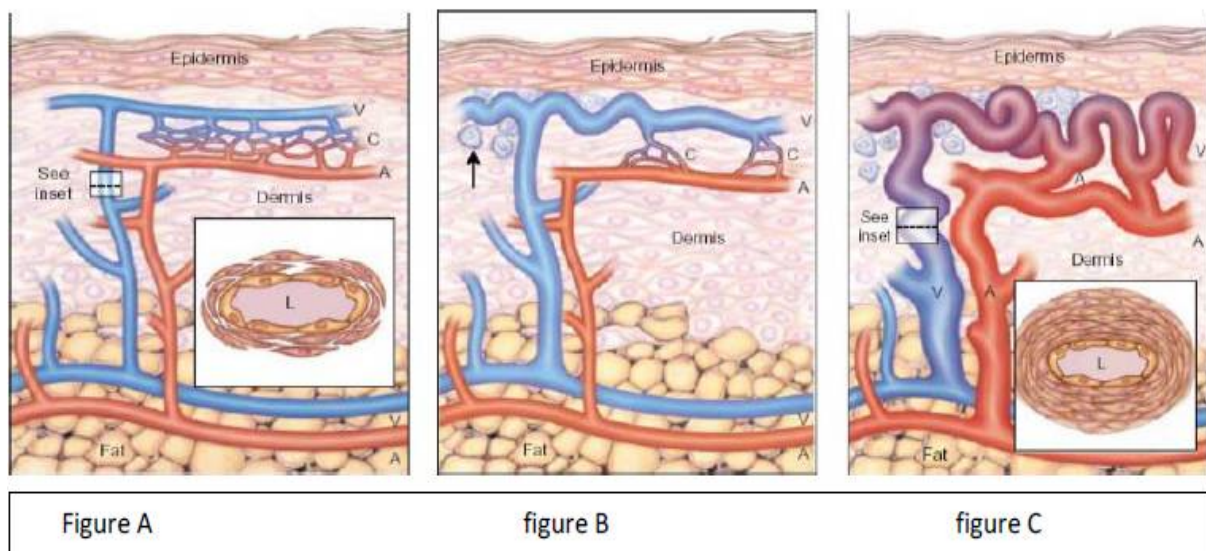
Communications directes entre une (ou plusieurs artères) et une (ou plusieurs veine(s) reliées par un mince sac anévrysmal et dont le siège de prédilection est surtout pulmonaire, cérébrale, hépatique, ...

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%) [18], le foie (30%) [19], les poumons (15-30%) [20], ou le système nerveux central (10-15%) [21].

Sur le plan histologique Ses manifestations sont dues à des anomalies vasculaires par un défaut de connexion entre les cellules endothéliales (**Fig 11**).



**Figure 11:** Représentation schématique d’une évolution d’une télangiectasie cutanée avec dilatation des veines, illustre la disparition progressive des capillaires et montre la connexion directe entre artère et veine d’après [22].

## V. PHYSIOPATHOLOGIE :

### V-1. L'angiogénèse :

#### **Définition :**

L'angiogénèse est le processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants dans le plexus vasculaire primaire.

Elle se caractérise par plusieurs étapes qui sont sous la dépendance de facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques [23].

C'est un processus composé de deux phases : la phase d'activation et la phase de maturation (**Fig 12**).

#### **La phase d'activation :**

Cette première phase débute par une vasodilatation des vaisseaux sous l'effet du monoxyde d'azote (NO) sécrété par les cellules endothéliales en réponse au VEGF [24].

Cette vasodilatation induit un relâchement des interactions entre les cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire [25]; [26] ; [27].

La perméabilisation de l'endothélium et le relâchement des liaisons entre les cellules endothéliales est suivie d'un décrochage des cellules murales (cellules de muscle lisse et péricytes).

Cette étape est accompagnée par une dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) par des enzymes comme les métalloprotéases (MMPs) ou les activateurs du plasminogène.

Cette dégradation libère les cellules endothéliales et certains facteurs de croissance séquestrés sous une forme inactive dans la MEC comme VEGF-A et la FGF [28] ; [29] ; [30].

Ces derniers induisent la prolifération, la migration et la chémo-attraction des cellules endothéliales [31]; [32]; [33].

À ce stade, les cellules endothéliales commencent à proliférer et migrer.

Le VEGF et le FGF connus comme des facteurs pro angiogéniques induisent l'expression des intégrines, protéines transmembranaires liant le cytosquelette à la MEC, normalement peu exprimées dans l'endothélium quiescent [34]; [35].

L'interaction des intégrines dans un gradient croissant de VEGF-A et FGF induit la migration des cellules endothéliales [36] ; [37].

La migration fait apparaître des cellules de pointes de bourgeons ou «Tip cells » [33]; [38].

Le choix d'une « tip cell » guide les cellules endothéliales en aval « stalk cells » qui prolifèrent et forment ainsi le corps du bourgeon.

Il existe d'autres cellules phalanges « Phalynx cells » situées derrière les « stalk cells » qui forment un endothélium serré quiescent [39].

Enfin, lors d'une étape de formation des tubes endothéliaux, les cellules endothéliales s'allongent, forment des cordes de cellules pour ensuite s'assembler en un tube [40] ; [41].

Le nouveau vaisseau ainsi formé est fragile pour cela une phase de maturation est nécessaire pour qu'il acquière sa pleine fonction.

### **La phase de maturation :**

Cette phase est marquée par un arrêt de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales avec la sécrétion de la matrice extracellulaire et le recouvrement des cellules endothéliales par les cellules murales pour renforcer les nouveaux vaisseaux.

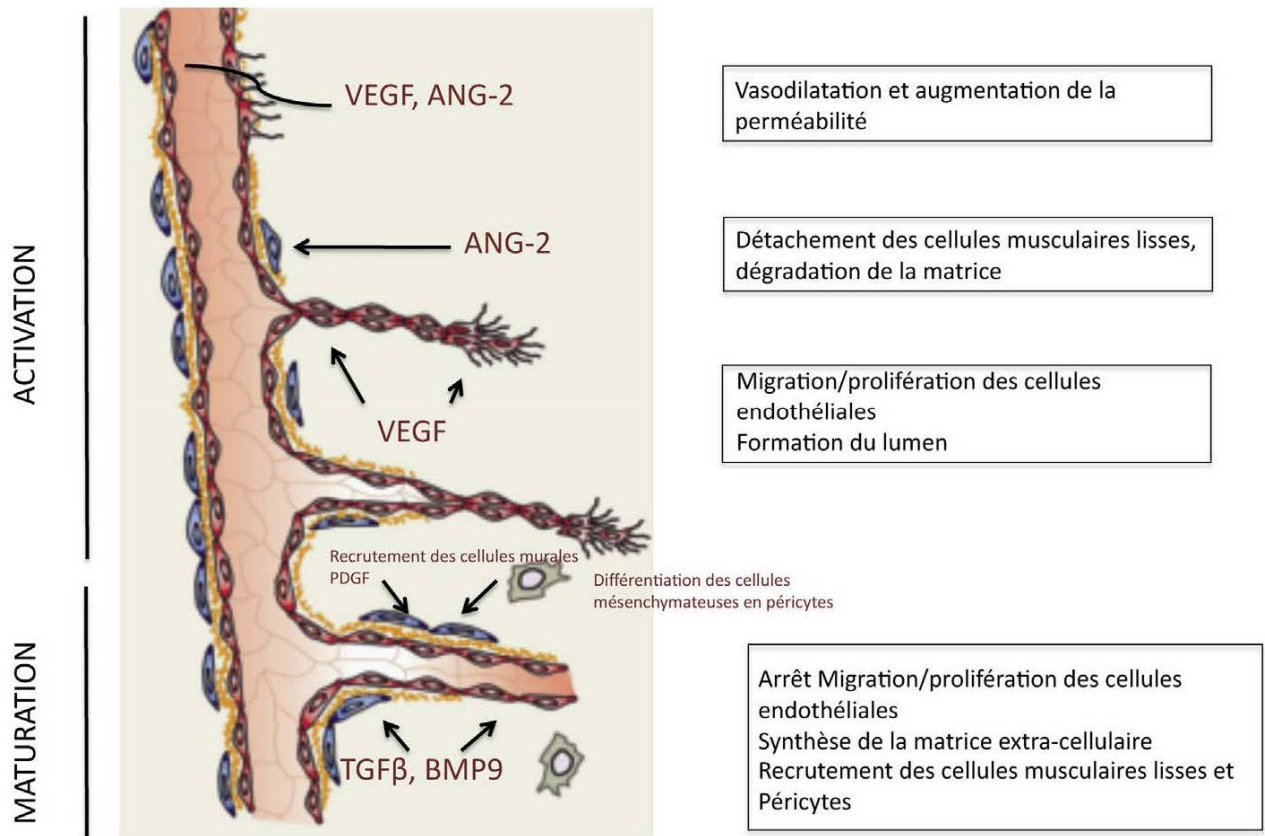
Le recouvrement des cellules endothéliales par les cellules murales débute par le Platelet-Derived Growth Factor B (PDGF-B) sécrété par les cellules endothéliales, en réponse à une stimulation par le VEGF A.

Ce facteur de croissance recrute les cellules mésenchymateuses précurseurs des cellules murales [42]; [43].

Par la suite, ces précurseurs se différencient en cellules de muscle lisse ou en péricytes sous l'action de TGF $\beta$ 1 sécrété par les cellules endothéliales [44] ; [45].

La stabilisation des vaisseaux néoformés est assurée par deux processus: le recrutement des cellules murales et l'élaboration d'une matrice extracellulaire commune aux cellules endothéliales et aux cellules murales.

Les cellules murales, péricytes et cellules musculaires lisses (CML), participent à la stabilisation vasculaire en inhibant la prolifération et la migration des cellules endothéliales [45].



**Figure 12:** les deux étapes de l'angiogénèse, activation et maturation [4].

## V-2. Etiopathogénie :

« HHT » se définit comme une anomalie fragilisante et évolutive de la tunique vasculaire.

C'est une maladie génétique rare à **transmission héréditaire autosomique dominante** 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).

3 gènes impliqués :

- Le chromosome 9 codant pour l'Endogline.
- Le chromosome 12 codant pour l'Activine.
- Le chromosome 18 codant pour la SMAD4.

Les trois gènes identifiés dans la maladie de Rendu-Osler (*ENG*, *ACVRL1*, *MADH4*) codent pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation de la famille TGF $\beta$ , ce dernier est un facteur de croissance impliqué dans des processus physiologiques dont on citera :

Le développement embryonnaire, la réparation tissulaire, la différenciation et le contrôle de la croissance cellulaire (l'angiogénèse), la fibrose tissulaire et la carcinogénèse.

Dans le cadre de la maladie de rendu Osler weber, le TGF $\beta$  est un facteur de croissance régulant la phase de maturation de l'angiogénèse via le vascular endothelial growth factor (VEGF).

La super famille du TGF $\beta$  regroupe une trentaine de facteurs peptidiques qui agissent sous une forme homodimérique [4] (**Fig 13**).

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 [4].

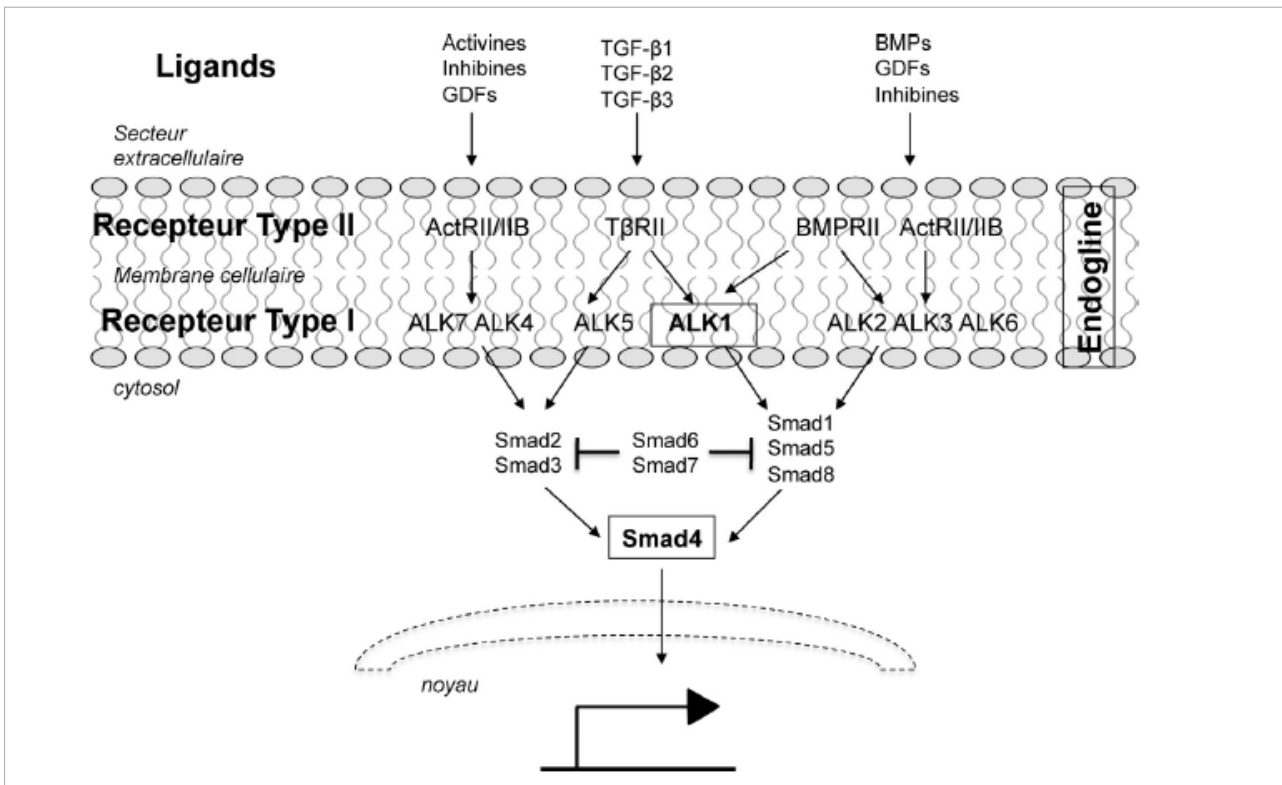
En réponse à la fixation des facteurs, un hétérocomplexe constitué de deux récepteurs de type 1 et de deux récepteurs de type 2 est formé.

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 ;
- la voie des BMP (ALK1, 2, 3, 6) phosphoryle les Smad1, 5, 8.

Les 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.



**Figure 13 :** 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 [4].

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 [4].

De plus, il a été montré que la voie de signalisation d'ALK1 inhibait l'expression du VEGF induit par le TGF [4].

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 [4].

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.

Cette dérégulation entraîne un bourgeonnement anarchique des cellules endothéliales avec [46] ; [47] ; [48] ; [49] :

- La formation d'un **mur vasculaire défectueux** :
  - Le mur vasculaire contient des couches excessives de cellules musculaires lisses et un manque de fibres élastiques. On obtient une dilatation de la lumière des veinules post-capillaires. Les conséquences sur l'architecture du cytosquelette des cellules endothéliales sont néfastes, car elles empêchent la formation d'une lumière vasculaire. On aboutit à la disparition du réseau capillaire, ce qui conduit à une augmentation du débit micro vasculaire.

•Un **dérèglement de la balance angiogénique** entre le TGF- $\beta$  et le VEGF :

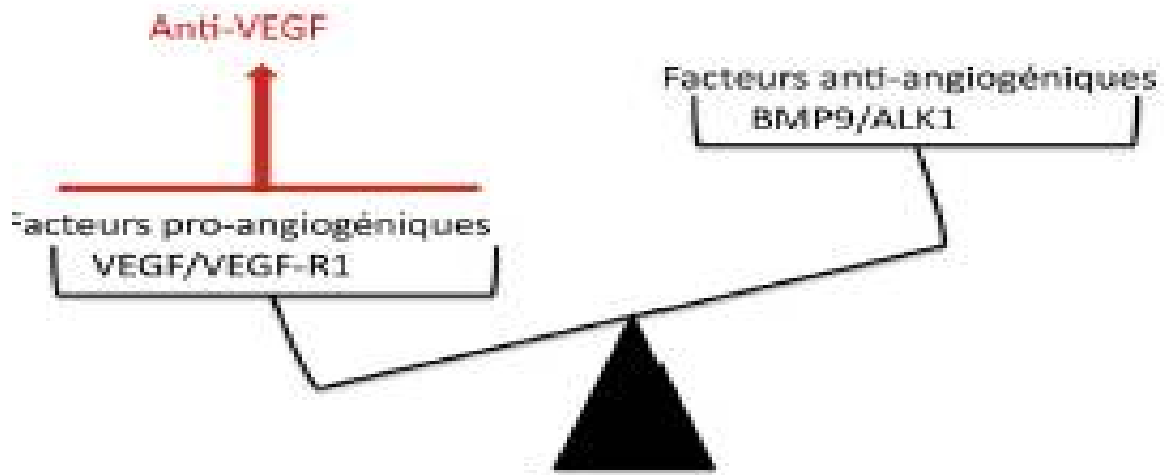
- L'augmentation de la concentration du VEGF par absence de régulation possible par la famille TGF- $\beta$  provoque une néovascularisation par angiogénèse. En présence d'un stimulus angiogénique, il y a une prolifération anormale des cellules endothéliales, des branchements excessifs entre vaisseaux sanguins, et une baisse de recrutement des cellules murales.

Cela conduit à la formation de **télangiectasies**, qui sont des dilatations focales des veinules post-capillaires. Ce sont des vaisseaux malformés, dilatés, alambiqués qui s'étendent sous le derme, sinuant jusqu'à une surface muqueuse ou cutanée : muqueuses nasale, buccale, gastro-intestinale et vaisseaux cutanés superficiels, qui sont des surfaces exposées à l'environnement extérieur.

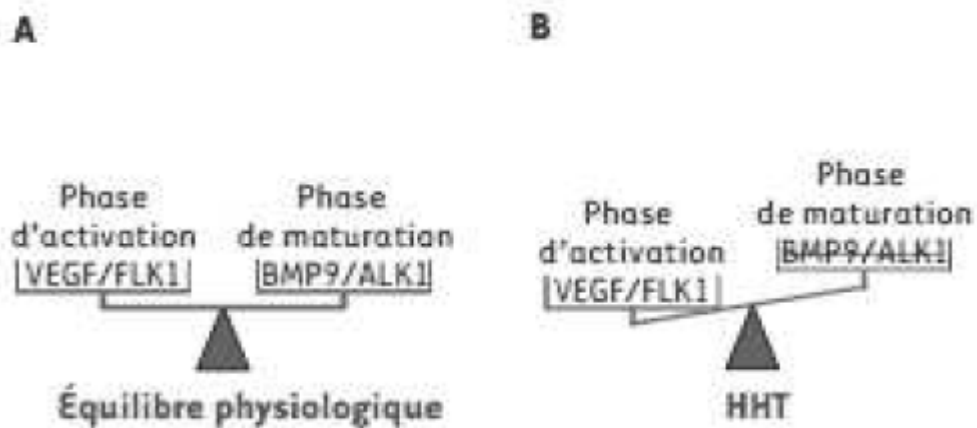
Ce phénomène se produit également sur les vaisseaux de plus gros calibres, veines et artères, conduisant à la formation de **Fistules Artérioveineuses (FAV)**, c'est-à-dire des malformations artério-veineuses (MAV) avec une connexion directe entre sang veineux et artériel : foie, poumon, système nerveux central, intestin sont touchés.

Ces vaisseaux malformés (télangiectasies comme FAV) sont plus prompts à la rupture et au saignement en raison du mur vasculaire fragile et de la haute pression de perfusion dans ces vaisseaux [50] ; [51].

Ces vaisseaux malformés (télangiectasies comme FAV) sont plus prompts à la rupture et au saignement en raison du mur vasculaire fragile et de la haute pression de perfusion dans ces vaisseaux



**Figure 14:** HHT déséquilibre de l'angiogénèse [4].



**Figure 15:** Dérégulation de la balance angiogénique dans la maladie de Rendu-Osler-Weber.

- (A) Chez l'adulte sain, la balance angiogénique est équilibrée entre la phase d'activation et la phase de maturation, et le réseau vasculaire est quiescent.
- (B) Par contre, chez les patients HHT, la voie de signalisation BMP9/ALK1/endogline est déficiente ce qui entraîne une diminution de la phase de maturation et donc un déséquilibre de la balance angiogénique en faveur des facteurs pro-angiogéniques notamment VEGF [52].

### **V-3. 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 » [53]; [54] ; [55]; [56]; [57].

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 » [58].

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 [19].

### ❖ Haploinsuffisance et Dominance négative :

Le mécanisme moléculaire par lequel les mutations d'ENG, d'ACVRL1 et de SMAD4 causent HHT admis à nos jours, est l'haploinsuffisance.

Ainsi, suite à l'inactivation par mutation de l'un des deux allèles, l'allèle normal restant est incapable d'assurer une quantité suffisante de protéines pour une fonction normale. Cependant, des cas de dominance négative sont aussi observés où l'allèle muté produit une protéine anormale qui interfère avec la protéine normale [59].

Pour l'ENG, plusieurs études ont indiqué que les mutations du gène réduisent jusqu'à 50% le taux d'expression d'ENG dans les monocytes activées, les HUVECs (Human Umbelical Vein Endothelial Cells) [60]; [61] ;[62]; [63] ; [64] et les cellules endothéliales en culture [65] ;[66].

Certaines mutations ne permettent pas la génération d'une protéine mutée, comme dans le cas des mutations ponctuelles perturbant le codon d'initiation [67] des mutations non-sens et des larges délétions.

## VI. GENETIQUE :

La maladie de RENDU OSLER WEBER est une angiomatose, de transmission autosomique dominante.

Le taux de pénétrance dépasse 50% à 15 ans et est quasi complète vers 50 ans caractérisée par la grande variabilité des symptômes et de leur gravité à l'intérieur même d'une famille, suggérant que d'autres facteurs génétiques inconnus ou que des facteurs environnementaux influencent le phénotype de HHT [2].

L'étude génétique de la HHT a permis de mettre en évidence plusieurs gènes responsables de la maladie :

- Le gène ENG sur le chromosome 9 (locus q33-34) codant pour l'endogline responsable de la forme HHT1 [68]; [69].
- Le gène ACVRL1 sur le chromosome 12 responsable de la forme HHT2 [70] ; [71].
- Le gène SMAD 4 localisé sur le chromosome 18 [72], dont sa mutation est liée à la présence du syndrome de polypose juvénile.

Il existe au moins deux autres gènes non identifiés qui peuvent causer des HHT classiques :

- HHT3 identifié sur le chromosome 5q [73].
- HHT4 sur le chromosome 7p [74].

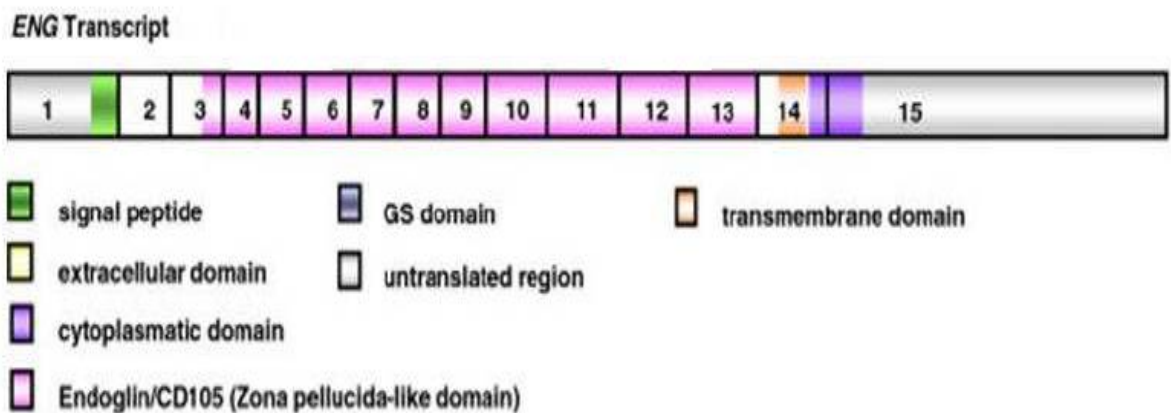
## VI.1. Le gène Endogline (ENG) :

### ➤ La structure :

Le gène codant pour l'endogline a été le premier gène identifié dans la maladie de Rendu-Osler de type HHT1 [4].

L'endogline est un corécepteur spécifiquement exprimé à la surface des cellules endothéliales [4].

Isolé en 1990 [75], Le gène ENG est composé de 14 exons (**Fig 16**).



**Figure 16** : Structure de l'ADNc de l'ENG [76].

Les 12 premiers codent pour un large domaine extracellulaire de 140 kDa (561 aa) sous forme d'un dôme comprenant deux monomères orientés antiparallèlement et enfermant une cavité [77].

Le domaine extracellulaire est composé d'un peptide signal du côté N-terminal, un domaine orphelin ne montrant aucune identité avec des domaines protéiques connus et un domaine zone pellucide (ZP).

Ce domaine de ZP est impliqué dans l'interaction de l'endogline avec les récepteurs au TGF $\beta$  en absence de celui-ci [78].

L'exon 13 code pour un domaine transmembranaire hydrophobe de 25 aa.

L'exon 14 code pour un court domaine intracellulaire de 47 aa riche en sérines et thréonines, ce domaine cytoplasmique peut être phosphorylé par le récepteur de type 2 du TGF $\beta$  (T $\beta$ R2) et par ALK1.

➤ **Fonction de l'ENG :**

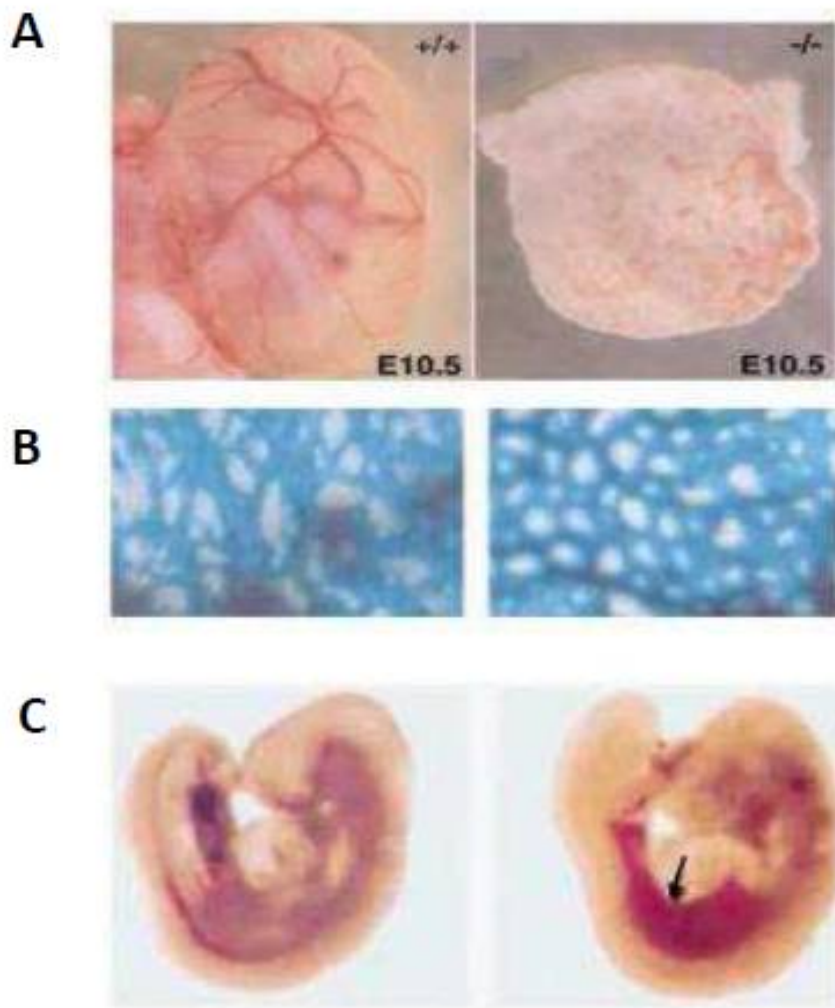
Il existe deux iso formes d'ENG suite à un épissage alternatif : une forme courte (S-ENG pour Short ENG) et une forme longue (L-ENG pour Long ENG).

Les souris déficientes en ENG meurent au cours du développement embryonnaire du fait d'un défaut d'angiogenèse.

Le sac vitellin des souris invalidées ne présente pas de vaisseaux sanguins bien que la vasculogenèse soit bien établie (**Fig 17**) [79] ; [80].

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 [79].



**Figure 17** : Invalidation totale de l'ENG chez les souris.

**A** : Les souris invalidées pour l'ENG ne présentent pas de vaisseaux sanguins au niveau du sac vitellin [81].

**B** : Visualisation des vaisseaux à E 9.0 au niveau du sac vitellin. Les souris invalidées présentent un plexus vasculaire primitif mais pas de vaisseaux bien différenciés [82].

**C** : Présence d'hémorragies internes chez les embryons à E 9.0 (flèche noire) [79].

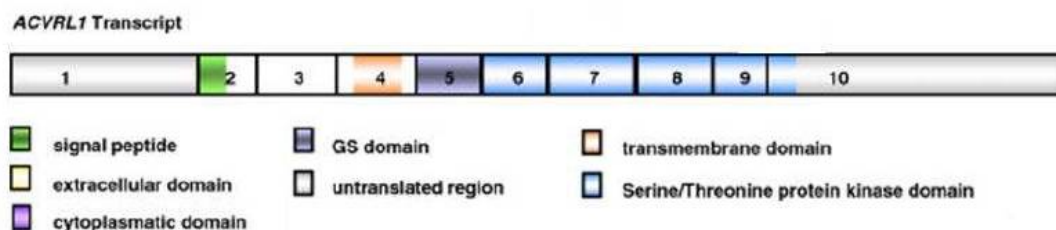
## VI.2. Le gène ACVRL1 (ALK1) :

### ➤ La structure d'ALK1 :

Localisé sur le chromosome 12q13 dont le gène identifié est ACVRL1.

Le gène ACVRL1 s'étend sur plus de 15 kb d'ADN génomique.

Le gène d'ACVRL1 comprend 10 exons (**Fig 18**).



**Figure 18** : Structure de l'ADNc de l'ACVRL1 [76].

Le gène ACVRL1 code pour la protéine ALK1 (pour Activin A receptor, type IIIlike kinase 1).

Cette protéine est constituée d'un petit domaine extracellulaire codé par les exons 2, 3, et une partie par l'exon 4, un court domaine transmembranaire codé par le reste de l'exon 4 et une partie de l'exon 5, et un large domaine intracellulaire codé par les exons 5 à 10 [83].

La protéine ALK1 comprend 503 aa (**Fig19**).

Les résidus 1 à 21 forment une séquence signale qui cible la protéine vers la membrane.

Les résidus 22 à 118 forment le domaine extracellulaire ou l'ectodomaine qui se lie aux ligands.

Ce domaine est suivi par un domaine transmembranaire de 23aa (résidus 119 à 141).

Le récepteur ALK1 a été fortement détectée dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins du poumon, de l'aorte et la veine cave [84].

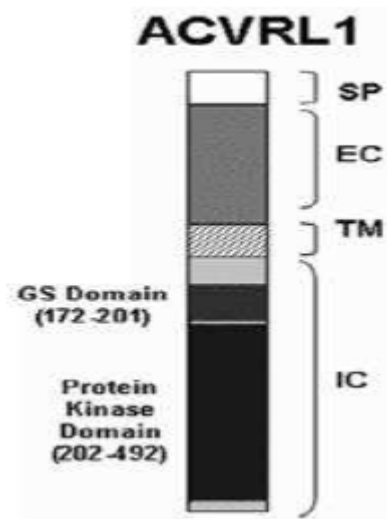


Figure 19 : Structure de la protéine d'ALK1 [85].

#### ➤ Fonctions de l'ACVRL1 :

L'invalidation complète d'ALK1 est létale pour les souris suite à des défauts d'angiogenèse [86]; [87].

Les embryons invalidés pour ALK1 présentent un retard de croissance. Il y'a formation du plexus vasculaire mais le réseau vasculaire ne se développe pas que ce soit dans l'embryon ou dans le sac vitellin et ils présentent des fistules artério-veineuses avec une fusion de l'aorte dorsale et de la veine cardinale ce qui rappelle le phénotype observé dans l'invalidation de l'ENG décrit précédemment.

L'invalidation hétérozygote d'ALK1 a été faite en 2003[88], sur 47 souris étudiées, 23% ont montré des lésions vasculaires sous forme de vaisseaux dilatés

à paroi fine au niveau cutané et des extrémités, 6% au niveau des muqueuses orales et 28% sur des organes internes sous forme d'hémorragies [88].

Ces observations sont similaires aux symptômes de la maladie de Rendu-Osler. A noter que ces manifestations apparaissent sur des souris âgées (1 an minimum), ce qui corrèle bien avec l'apparition tardive des symptômes de la HHT.

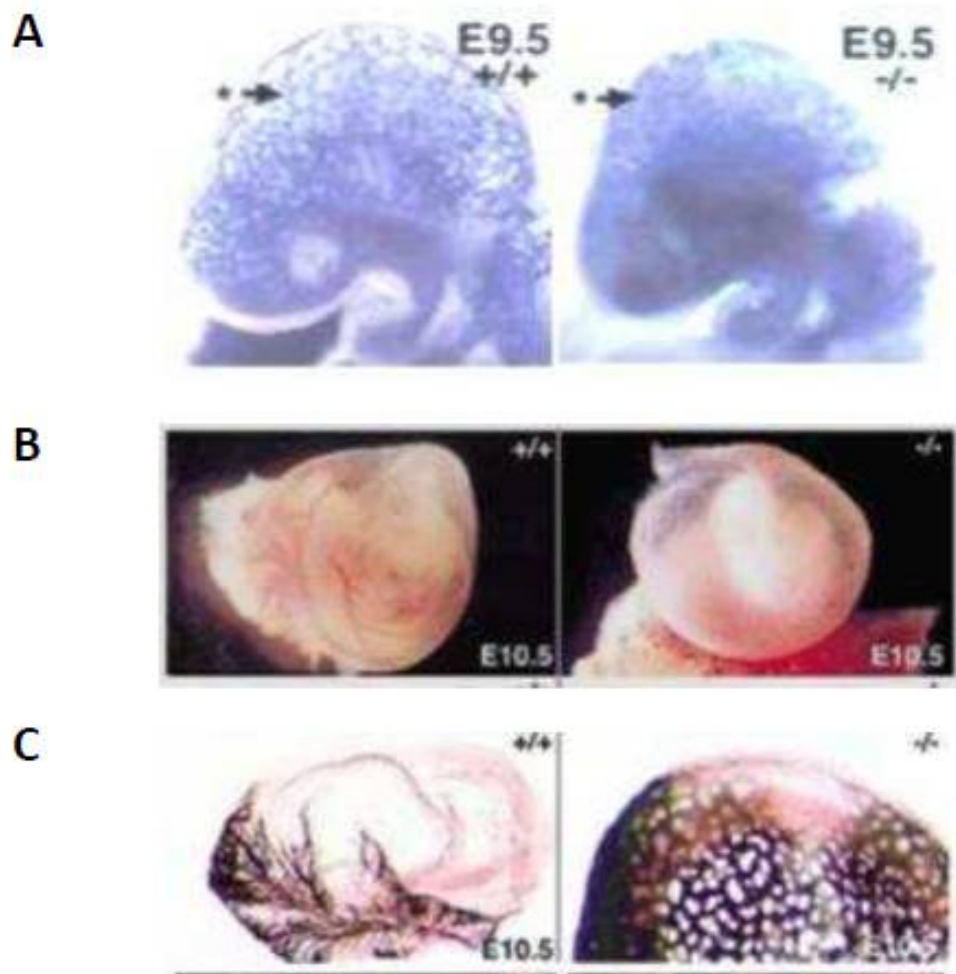
Une invalidation d'ACVRL1 dans les cellules endothéliales réalisée en 2008 [89] Les souris obtenues présentent les caractéristiques HHT (dilatation de lumen, amincissement des parois vasculaires...).

Le sac vitellin de ces souris invalidées pour ALK1, forme des vaisseaux tortueux et dilatés et dans certaines régions il y a des veines et des artères qui se connectent directement sans le biais de capillaires [89].

A noter l'invalidation complète dans ce cadre est létale. En 2009 une délétion inductible d'ACVRL1 dans les cellules endothéliales a permis d'étudier le rôle d'ALK1 dans la vascularisation adulte [58].

L'invalidation à l'âge adulte conduit aussi à une létalité par hémorragie chez les souris adultes (âgées de plus de 2 mois) en 9 à 21 jours.

Dès 8 jours, les souris montrent une perte de poids, une anémie, des hémorragies intestinales et pulmonaires. Leurs veines et leurs artères pulmonaires sont dilatées, des fistules artério-veineuses sont visibles dans le tractus digestif et l'utérus. Les femelles meurent plus tôt (9 à 14 jours après l'invalidation d'ACVRL1) que les mâles (10 à 21 jours après l'invalidation).



**Figure 20** : Invalidation totale d'ACVRL1 chez la souris.

Comparaison entre un embryon sauvage (+/+) et un embryon invalidé pour ACVRL1 (-/-).

**A** : La vascularisation de la tête à E9.5 montre une absence des capillaires chez les souris ACVRL1 (-/-) [87].

**B** : Absence de vaisseaux sanguins dans le sac vitellin d'un embryon à E10.5 ACVRL1 (-/-).

**C** : L'injection de l'encre montre le plexus vasculaire dans le sac vitellin sans détection de vaisseau alors que la vasculogénèse est intacte ACVRL1 (-/-). D'après [86].

### VI.3. Le gène MADH4 ou SMAD4 :

#### ➤ La structure de SMAD4 :

Isolé en 1998 sur le chromosome 18q21 par une étude de liaison dans une large famille et des mutations germinales dans le gène MADH4 (mothers against dpp homolog 4) ont été ultérieurement trouvées [90].

Le gène SMAD4 est constitué de 11 exons.

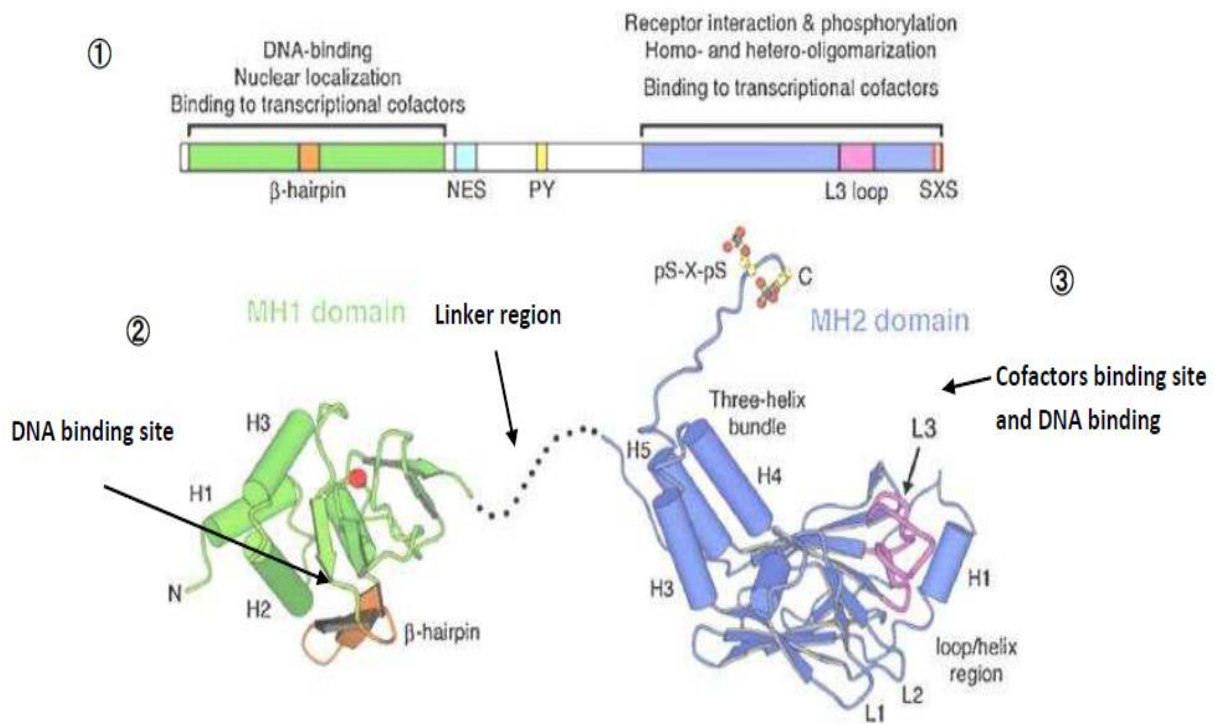
L'ARNm code pour une protéine constituée de 552 aa [90].

Comme tous les récepteurs SMAD, SMAD4 possède deux domaines bien conservés: MH1 et MH2 (domaine d'homologie Mad).

Les deux domaines sont connectés par une « région lien » ou linker.

Du côté N-terminal de SMAD4, il existe le domaine MH1 caractérisé par une structure en épingle à cheveux qui présente une activité de liaison à l'ADN [91]. Ce domaine MH1 porte une séquence d'importation nucléaire [92].

Du côté C-terminal, le domaine MH2 est responsable de l'interaction avec des protéines qui participent au complexe de translocation dans le noyau, ainsi qu'au recrutement des cofacteurs de liaison à l'ADN.



**Figure 21:** Structure typique des Smads (en se basant sur la structure de Smad3).

1- Représentation schématique des différents domaines de R-Smads.

2- Structure cristallographique du domaine MH1.

3- Structure cristallographique du domaine MH2. D'après [93].

➤ **Mutations de SMAD4 :**

SMAD4, est responsable d'une forme syndromique de Rendu-Osler puisqu'il réalise une association avec la polypose juvénile.

La polypose juvénile (PJ) est une maladie autosomique dominante de malformations vasculaires [72].

C'est un syndrome de prédisposition au cancer caractérisé par des anomalies congénitales, des polypes dans le tractus gastro-intestinal et le développement de tumeurs dans ces tissus [94].

Il existe actuellement 88 mutations de SMAD4 dans la base de données « <http://www.arup.utah.edu/database/smad4/SMAD4> ».

Les mutations de SMAD4 trouvées chez des patients qui ont le syndrome combiné Polypose Juvénile/Télangiectasie Hémorragique Héritaire (JP/HHT) représentent 2 à 3% du nombre total des mutations trouvées dans SMAD4.

Les mutations trouvées sont de tous types, des délétions (28,4%), des mutations faux-sens (27,27%) et des mutations non-sens (21,6%).

➤ **Fonction de SMAD4 :**

SMAD4 est un gène suppresseur de tumeur [90] ; [95].

Le produit protéique de ce gène est un constituant particulièrement important du complexe de transcription de nombreux gènes [96].

SMAD4, contrairement aux autres SMAD, n'est pas activée par phosphorylation, mais agit comme un médiateur intracellulaire [97].

Ainsi SMAD4 forme des complexes cytoplasmiques avec d'autres membres de la famille des SMADs qui ensuite se déplacent vers le noyau et régulent la transcription des gènes du cycle cellulaire comme partie de la voie de signalisation de TGF $\beta$  [98].

## **VII. EPIDEMIOLOGIE :**

### **VII.1. Fréquence :**

La maladie de Rendu-Osler ou *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia(HHT)* est une maladie vasculaire héréditaire, rare mais ubiquitaire, qui concerne un individu sur 5000 à 8000 [4].

Au Maroc, il n'existe pas encore de registre exhaustif regroupant les patients atteints de la MRO.

### **VII.2. Age :**

La pénétrance de la MRO est très variable et augmente avec l'âge.

En général, les individus atteints sont asymptomatiques à la naissance.

A 16 ans, environ 62 % des individus présentent des manifestations de la maladie, alors qu'à 40 ans ce pourcentage s'élève à plus de 90% [99].

L'espérance de vie des patients est diminuée en moyenne de 6,8 ans par rapport à la population générale, et environ 10 % des individus atteints décèdent des complications de la maladie [99].

Concernant notre étude l'âge des patients variait entre 23 et 52 ans pour une moyenne de 49ans.

### **VII.3. Sexe :**

Les hommes et les femmes sont atteints à des fréquences équivalentes [99].

Cependant dans notre étude les patients étaient toutes de sexe féminin.

## VII.4. Géographie :

La prévalence de la maladie de rendu Osler est plus élevée dans certaines zones géographiques isolées [47].

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 [47].

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, 1/1 3345 habitants dans l'Ain, 1/5062 dans le Jura et 1/4287 dans les Deux Sèvres dans la région Poitou-Charentes où dans certains cantons, la prévalence peut atteindre 1/1000 [100] ; [101].

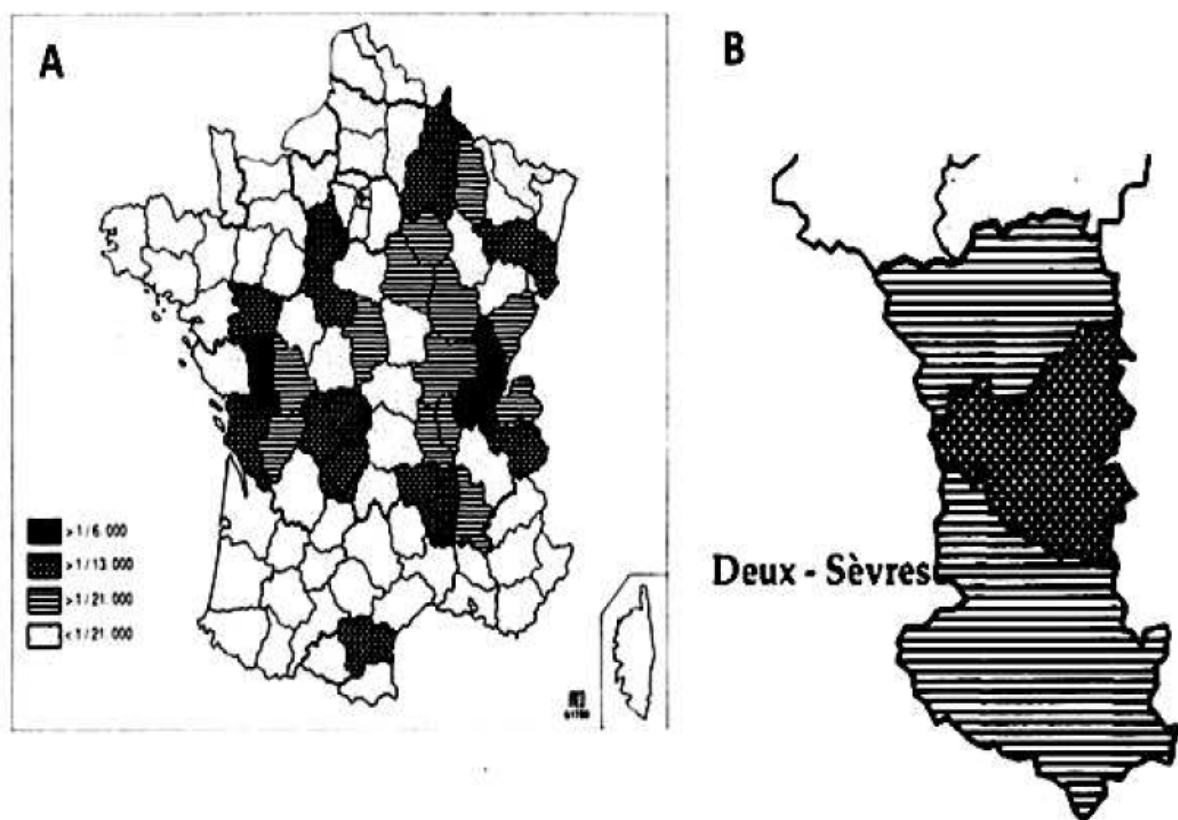
Une enquête épidémiologique développée en France dans les années 1980 sur l'ensemble du pays a permis d'affirmer une prévalence de la maladie supérieure à 1/8 460 en région Rhône-Alpes (pour les naissances entre 1910 et 1920) [102].

Plus tard, une étude nationale large a été réalisée entre 1982 et 1986 et a montré une grande différence d'incidence entre les départements en France variant entre un maximum de 1/3375 habitants à un minimum de 1/126000 [103].

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) [102].

Certaines mutations familiales largement répandues, chez des patients français et italiens, ont été étudiées en 2008 par analyse d'haplotype [102].



**Figure 22 :** Epidémiologie de la maladie de Rendu-Osler-Weber en France en A et le département de Deux- Sèvres en B [103].

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

## VIII .DIAGNOSTIC :

### VIII .1.Diagnostic positif:

#### VIII-1.1 Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques sont très variables d'un patient à l'autre, et même au sein d'une seule famille, elles vont du tableau mineur avec atteinte clinique légère au tableau gravissime avec complications.

#### VIII -1-1 .1Atteinte cutané-muqueuses (télangiectasies, angiodyplasies) :

##### ❖ Les Télangiectasies cutané -muqueuses :

Les télangiectasies cutanées et muqueuses Sont typiques de la maladie de ROW, généralement localisées au niveau des lèvres, de la cavité buccale (langue et palais), du nez et des doigts [4] (**Fig 23**).

Sur la face, les télangiectasies prédominent au niveau des zones photo-exposées.

Elles apparaissent souvent vers l'âge de 20 ans et leur nombre augmente au cours de la vie [104].

L'atteinte muqueuse touche de façon prédominante les sphères ORL et digestive et peut être à l'origine d'épistaxis et d'hémorragies gastro-intestinales [104].

Les télangiectasies se développent généralement rapidement et deviennent de plus en plus nombreuses au cours du temps [4].

Ces lésions sont rarement le siège de saignements, mais posent un problème surtout esthétique.

Ces télangiectasies se présentent comme un réseau de capillaires dilatés ou comme un angiome stellaire, centré par un point rouge vif de la taille d'une grosse tête d'épingle (1 à 2 mm de diamètre) d'où irradie dans toutes les directions un réseau capillaire [105].

Certains auteurs [105] les classent en trois variétés morphologiques :

- lésions dont la taille est inférieure à 1 mm.
- lésions nodulaires de plus grande taille.
- angiomes stellaires.

❖ L'atteinte ORL :

Des télangiectasies angiodyplasiques peuvent également être observées dans toute la sphère ORL [104].

L'endroit de prédilection est toutefois la muqueuse nasale (**figure 23 A**) avec typiquement des lésions punctiformes de la cloison nasale et du cornet inférieur, plus souvent situées dans la partie antérieure du nez, là où l'irritation mécanique par le flux aérien est la plus prononcée.

Des lésions peuvent aussi être observées dans des parties plus postérieures du nez, au niveau du palais, du larynx (**figure 24**) [104].

On note la présence de télangiectasies à l'examen clinique sur le plan cutanéomuqueux chez deux nos patientes.

❖ L'atteinte digestive :

Entrant dans le cadre de l'atteinte des muqueuses, les lésions gastro-intestinales concernent environ un tiers des patients.

Les télangiectasies sont sous muqueuses, souvent multiples, et siègent préférentiellement au niveau gastrique, duodénal et jéjunal [4].

Leur taille et leur aspect endoscopique sont identiques aux télangiectasies cutanées.

Plus rarement il s'agit de malformations artério-veineuses complexes mésentériques.

Elles apparaissent généralement tardivement à l'âge adulte (30-40 ans) [4] et affectent de 25 à 33 % des patients [106].

Les télangiectasies digestives sont responsables de saignements, souvent occultes et d'une anémie chronique ferriprive.

Elles peuvent être plus abondantes et s'extérioriser par un méléna, plus rarement une hématomèse ou des rectorragies.

Rarement, les hémorragies peuvent être massives et foudroyantes mettant en jeu le pronostic vital du patient.

Leur diagnostic est difficile : la mise en évidence d'une anémie ferriprive, voire la constatation d'un méléna, sont parfois d'interprétation délicate chez des patients présentant des épistaxis abondantes qui peuvent être dégluties.

La tenue d'un carnet, sur lequel le patient consigne quotidiennement la survenue et la durée des épistaxis, peut permettre au clinicien de suspecter un saignement digestif en confrontant ces données à celles d'un hémogramme régulier. Mais la tenue d'un tel carnet est une contrainte difficilement acceptée par les patients.

Il faut donc savoir proposer un bilan endoscopique gastrique et colique à tout patient présentant, certes une hémorragie digestive avérée, mais aussi une anémie non expliquée par les épistaxis.

Dans de rares cas, les hémorragies digestives peuvent révéler une polypose hamartomateuse juvénile, qui devra faire rechercher une mutation de SMAD4 [106].

#### **VIII-1-1.2 Epistaxis :**

Le symptôme cardinal et le plus précoce de la maladie de ROW est l'épistaxis avec des saignements spontanés, répétitifs, souvent prolongés, et parfois à l'origine d'une anémie ferriprive.

Apparaissant dès le jeune âge précisément entre 10 et 20 ans, ces épistaxis surviennent chez plus de 95% des patients [106].

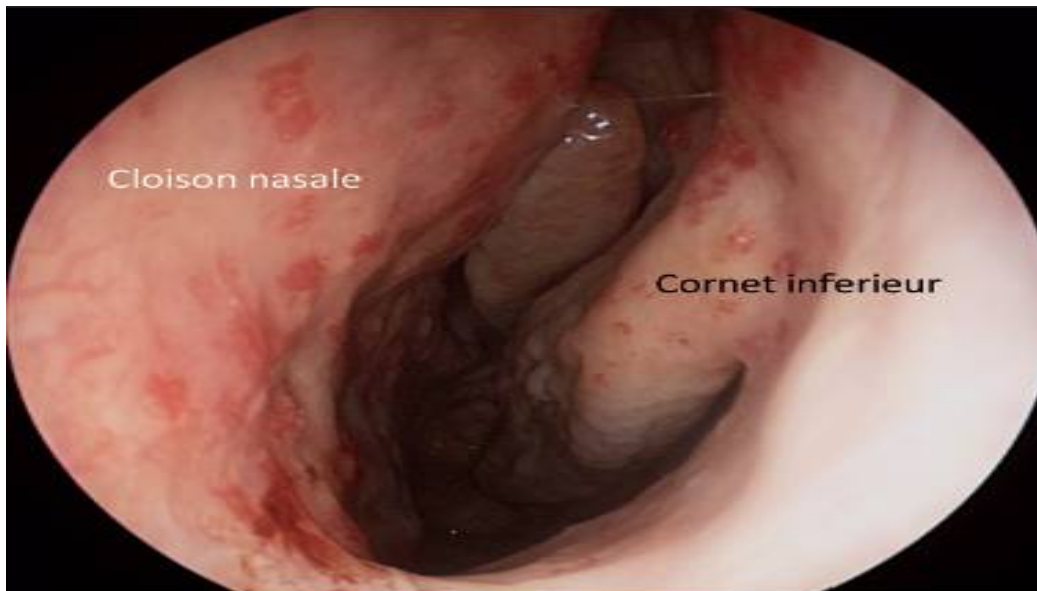
Tout cas d'épistaxis récidivantes ou toute anamnèse d'épistaxis familiales avec des lésions cutanées ou palatines doit faire penser à une maladie de ROW.

Les stigmates intra nasaux sont parfois discrets sans que cela permette de l'exclure [104].

Dans notre étude le motif de consultation le plus fréquemment rencontré a été la survenue des épistaxis récurrentes altérant la qualité de vie des patients.



**Figure 23:** Télangiectasies cutanées : (A) au niveau de la narine gauche du nez [104], (B) au niveau des mains [99], (C) au niveau du visage [106].



**Figure 24** : Vision endoscopique avec multiples atteintes muqueuses [104].



**Figure 25**: Télangiectasies au niveau des lèvres [104].

### **VIII-1.1.3 Malformations artério-veineuses viscérales :**

La lésion de base, la FAV, est aussi une télangiectasie qui évolue en grossissant créant ainsi un shunt artério-veineux dans l'intestin, le foie, le poumon, le système nerveux central [4].

Les conséquences sont variables et dépendent du nombre, de la taille et de la localisation de ces FAVs appelées MAVs viscérales [4].

La gravité de la maladie de ROW est souvent associée aux complications liées à la présence de MAV.

#### **VIII-1.1.3.1 Malformations artério-veineuses pulmonaires :**

Les MAVs pulmonaires résultent de la communication anormale entre artères et veines pulmonaires [4].

Elles peuvent être :

- soit simples : une seule artère nourricière et une seule veine de drainage.
- soit complexes : alimentées par plusieurs artères et drainées par plusieurs veines.

Les MAVs pulmonaires sont souvent non diagnostiquées car généralement asymptomatiques.

La fréquence des MAVs pulmonaires chez les patients Rendu-Osler est estimée selon les séries entre 15 à 45 % [4].

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 [4].

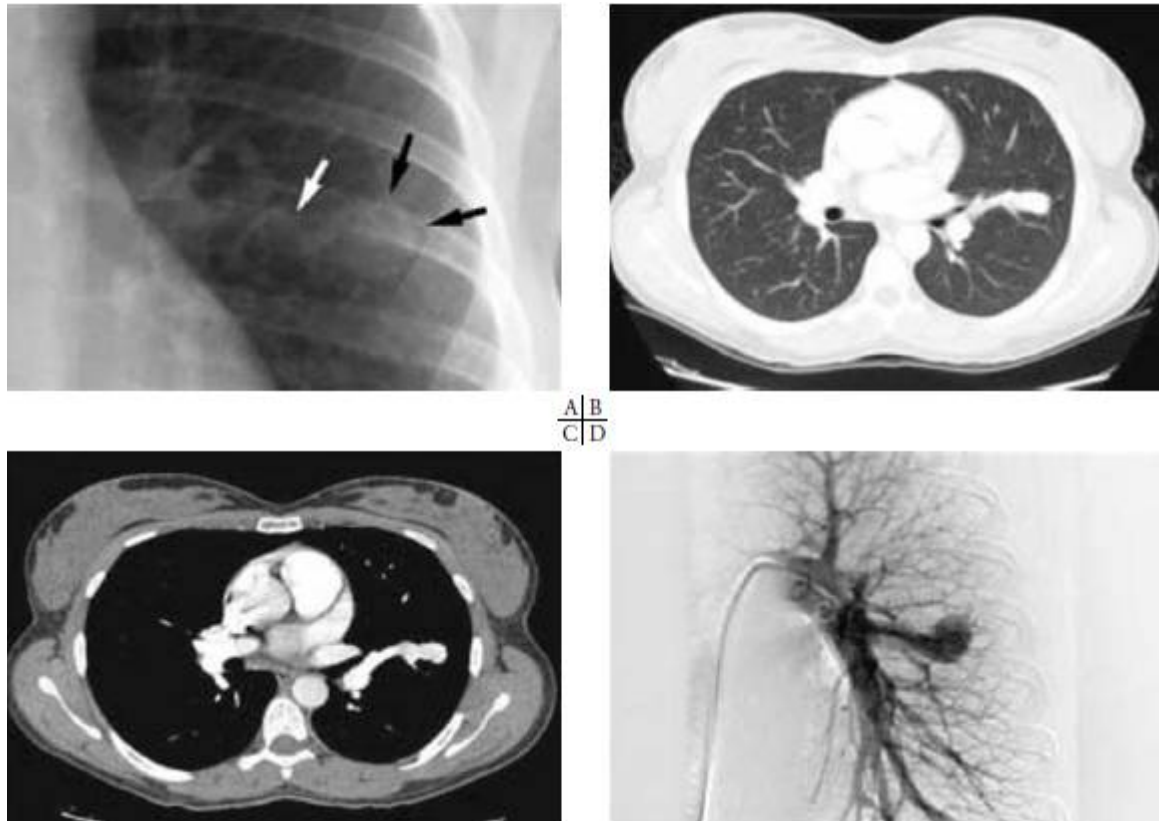
Cependant, les MAVs pulmonaires peuvent être à l'origine d'une hypoxie se manifestant habituellement sous la forme d'une dyspnée du fait d'un shunt droit-gauche, d'hémoptysies (parfois massives), d'hémothorax ou par des complications neurologiques centrales (accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué, abcès cérébral) [4].

Les complications cérébrales sont en relation avec le shunt droit-gauche qui facilite le passage d'embolies septiques ou aseptiques (gazeuses ou thrombotiques) dans la circulation cérébrale [4].

Dans 5 % des cas environ, il peut s'agir d'une communication anormale entre une artère d'origine systémique et une veine pulmonaire, s'accompagnant alors d'un shunt gauche-gauche sans conséquence directe sur l'hématose ni le risque infectieux systémique [107].

Dans de rares cas, la maladie de ROW peut s'accompagner d'une atteinte des petits vaisseaux pulmonaires.

Elle peut être liée aux conséquences des forces de cisaillement imposées par un hyper débit cardiaque induit par des MAV systémiques (notamment hépatiques) ou prendre la forme d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de type idiopathique [104].



**Figure 26** : Malformation artérioveineuse de la lingula. A : radiographie thoracique (flèches noires : malformation artérioveineuse ; flèche blanche : artère nourricière) ; B : tomodensitométrie thoracique (coupes parenchymateuses) ; C : tomodensitométrie thoracique (coupes médiastinales avec injection de produit de contraste) ; D : angiographie pulmonaire (avant vaso-occlusion) [107].

Dans le cadre de notre étude on note la présence d'une malformation pulmonaire artério-veineuse droite découverte suite à des hémoptysies récidivantes chez notre troisième patiente.

### VIII-1.1.3.2 Les malformations vasculaires hépatiques :

L'atteinte hépatique définie par un large spectre de malformations vasculaires concernant environ 30 à 73 % des patients [108], mais seulement 8 % d'entre eux ont une maladie hépatique symptomatique [4].

Ces MAVS sont le plus souvent observées en cas de mutation du gène d'ALK1.

L'atteinte hépatique résulte de malformations vasculaires sous forme de fistules entre les systèmes artériel et veineux porte ou hépatique.

Trois types de shunts intra-hépatiques peuvent être mis en évidence entre [4] :

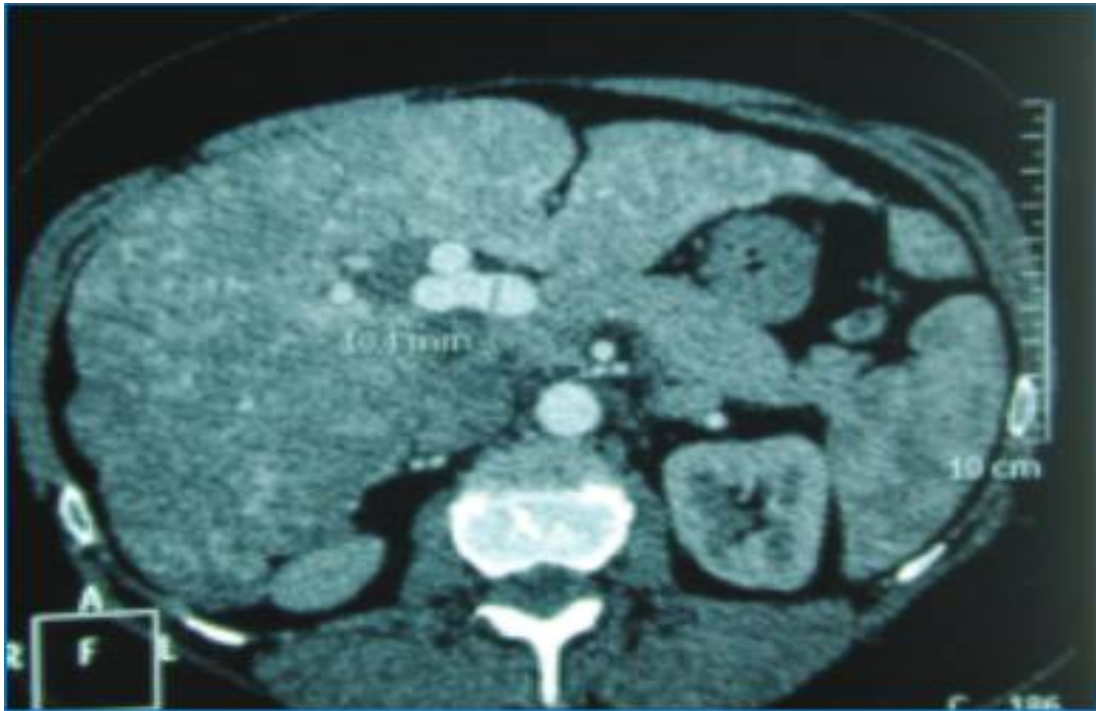
- artère hépatique et veine hépatique.
- artère hépatique et veine portale.
- veine portale et veine hépatique.

Les manifestations hépatiques sont plus rares, voir pauci symptomatiques, associées à une hépatomégalie et à une discrète cholestase biologique [108], mais potentiellement très grave car :

- Les shunts artério-veineux hépato-hépatiques peuvent s'accompagner d'une insuffisance cardiaque à haut débit ou d'une cholangite sclérosante par vol artériel.
- Les shunts artério-portaux peuvent induire une hypertension portale avec ascite et varices oesophagiennes ou même une encéphalopathie [108].

La mise en évidence des lésions d'hyperplasie nodulaire focale sont 100 fois plus fréquentes chez ces patients [108].

La ponction biopsie hépatique est contre-indiquée du fait du risque hémorragique.



**Figure 27** : Aspect TDM d'une atteinte hépatique de maladie de Rendu-Osler avec grosse artère hépatique [109].

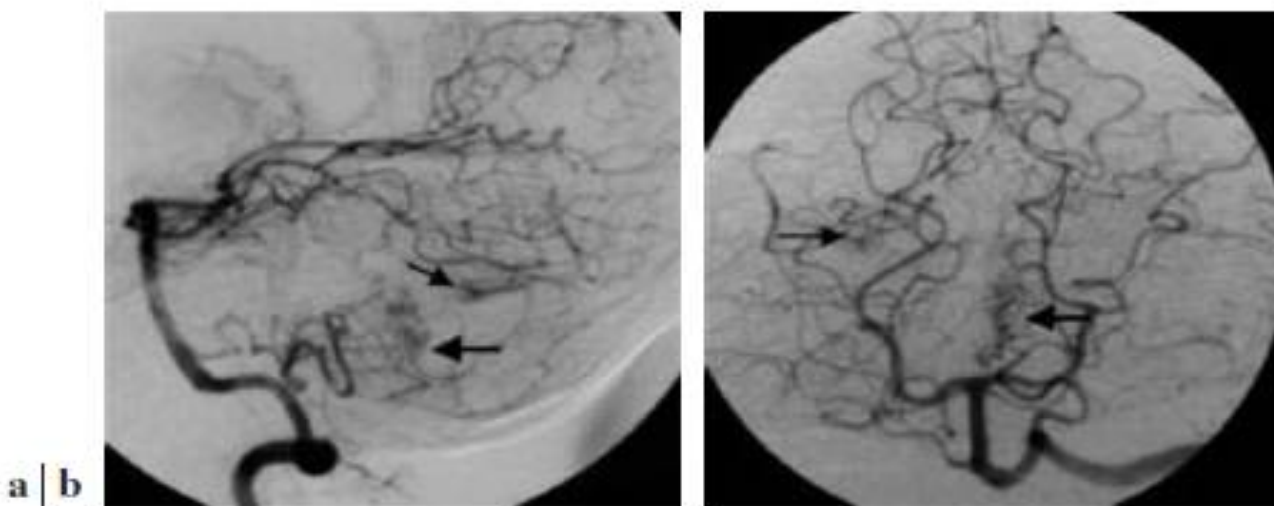
Dans notre étude l'angioscanner thoraco-abdominal a relevé la présence de MAV hépatiques chez deux de nos patientes (cas 1 et 2) asymptomatiques.

### VIII-1.1.3.3 Les malformations vasculaires cérébrales et spinales :

L'atteinte neurologique centrale intéresse 10 à 23 % des patients [4].

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 [4].



**Figure 28** : Présence de deux micro MAV asymptomatiques au niveau du vermis et de l'hémisphère cérébelleux droit [110].

La fréquence est variable selon les études ; en fait, selon le soin mis à les rechercher et les moyens d'imagerie utilisés.

Maher [110] retrouve 3,7 % de malformations artério-veineuses cérébrales (soit 12 patients sur 321) mais la recherche a été réalisée seulement chez les patients symptomatiques.

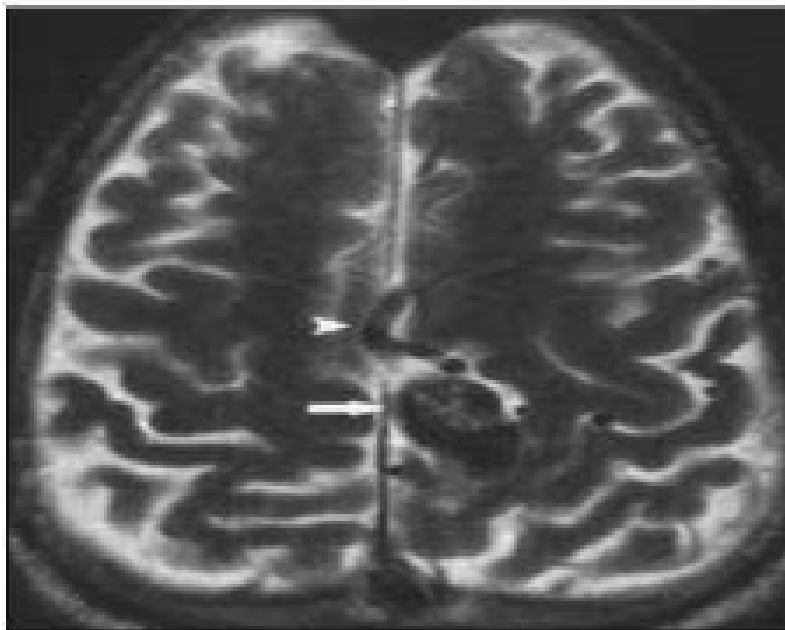
Fulbright [110] rapporte 22,8 % de malformations vasculaires dont 4,9 % de malformations artério-veineuses chez 184 patients présentant une maladie de Rendu Osler explorés en IRM.

Willemse [110] rapporte lui 12,2 % de malformations artério-veineuses chez 196 patients explorés par une angiographie cérébrale sélective.

Ces chiffres mériteraient d'être confirmés mais selon ces études des lésions vasculaires cérébrales seraient retrouvées chez plus de 20 % des malades atteints de Rendu Osler et un peu plus de la moitié seraient des malformations artérioveineuses.

Cette occurrence peut constituer un argument pour un dépistage systématique.

À l'inverse, la maladie de Rendu Osler est une cause rare de malformation artérioveineuse.



**Figure 29:** Fistule cérébrale (flèche) avec dilatation d'une veine (pointe) par IRM [110].

Comparativement à notre étude une de nos patientes présentait des malformations artério-veineuses cérébrales, notamment temporale superficielle droite, avec télangiectasies frontales, cérébelleuses gauches, et des fosses nasales.

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

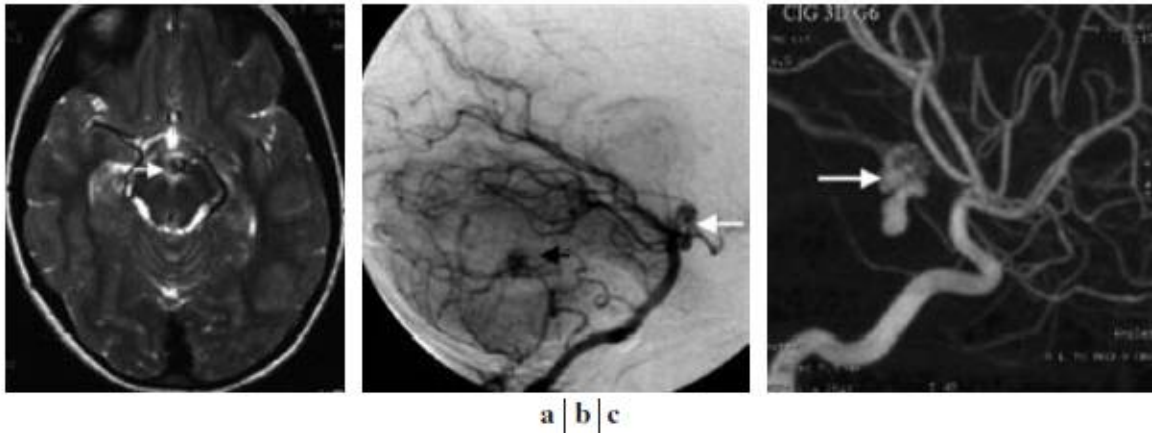
Il peut s'agir de céphalées, d'accidents hémorragiques aigus ou subaigus cérébraux, de douleurs rachidiennes avec para parésie ou tétra parésie. Bien qu'aucune étude prospective ne soit à notre disposition, on estime que le risque de saignement de ces malformations vasculaires est de l'ordre de 0,5 % par an [110].

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

#### ❖ Types de malformations vasculaires cérébrales :

Les lésions vasculaires cérébrales retrouvées dans l'HHT sont de différents types :

- MAV cérébrales, dont les microMAV de moins de 1 cm.
- Malformations caverneuses.
- Angiomes veineux/anomalie du développement veineux.
- Télangiectasies capillaires, vaisseaux capillaires anormalement élargis.
- Malformation de la veine de Galen.
- FAV.
- Malformations mixtes.



**Figure 31:** Présence de deux malformations artério veineuses. La première au niveau du tubercule mamillaire gauche (flèches blanches) était responsable de trois épisodes hémorragiques. La micro MAV cérébelleuse (flèche noire) était asymptomatique [110].

Le risque hémorragique de ces malformations est diversement apprécié, Maher ainsi rapporte un risque très faible, mais il a en fait exploré uniquement les patients symptomatiques et ensuite extrapolé le risque à l'ensemble de sa série pour en arriver à ce risque très faible [110].

Au total, il semble que sur les séries les plus récentes et en prenant l'ensemble des patients porteurs d'une maladie de Rendu Osler le risque hémorragique soit inférieur à celui des malformations artérioveineuses sporadiques.

#### **VIII.1.1.4 Autres manifestations cliniques :**

##### **VIII.1.1.4.1 Anémie ferriprive chronique :**

L'anémie est définie par une diminution des taux d'hémoglobine en dessous de 13g/dL chez l'homme et en dessous de 12g/dL chez la femme.

L'anémie chronique par déficience en fer chez les patients HHT est la conséquence des saignements chroniques nasaux et gastro-intestinaux.

Les symptômes sont :

- Une pâleur cutanéomuqueuse.
- Des signes fonctionnels d'hypoxie : asthénie, dyspnée d'effort puis de repos, vertiges, céphalées, tachycardie, signes d'insuffisance cardiaque. La qualité de vie des patients en est diminuée.

Il est à noter que la présence d'une MAV pulmonaire entraîne une hyperproduction d'hémoglobine. Ainsi, le dosage d'hémoglobine peut paraître faussement normal lors d'un contrôle chez ces patients tandis que le taux de ferritine est effondré.

##### **VIII.1.1.4.2 Maladie de Rendu-Osler et grossesse:**

Une grossesse chez une patiente avec MRO doit être considérée à risque, malgré le fait que la majorité de ces grossesses se déroulent sans complications.

Toute patiente désirant une grossesse devrait bénéficier d'un conseil préconceptionnel multidisciplinaire et des examens de dépistage préconisés chez tout patient avec MRO [99].

Les complications rencontrées pendant la grossesse sont principalement liées aux MAV pulmonaires :

Il s'agit d'une augmentation du shunt pulmonaire sous l'effet des hormones de la grossesse, des hémoptysies et des AVC.

Les examens de dépistage devraient être réalisés avant le début de la grossesse.

On ne fait pas d'examen de dépistage au cours de la grossesse, sauf en cas de forte suspicion clinique de MAV pulmonaire.

Une MAV spinale (présente chez 1 % des patients) doit également être recherchée au troisième trimestre par IRM en vue d'une future anesthésie péridurale [99].

Un accouchement par voie basse doit être favorisé, avec une deuxième phase du travail écourtée si une MAV cérébrale n'a pas été exclue. Une antibioprophylaxie et des filtres à air sur les voies veineuses sont indiqués si une MAV pulmonaire n'a pas été exclue [99].

### **VIII.1.2 Manifestations Paracliniques :**

#### **❖ Biologiques :**

##### **La NFS :**

Devant le retentissement des épistaxis chroniques le plus souvent elle révèle une anémie hypochrome microcytaire.

Ou une polyglobulie suite au shunt droit-gauche (pO<sub>2</sub> basse)

**Fer sérique et ferritinémie :** Normaux ou diminués.

**Bilan de crase sanguine (TP et TCA) :** Normal. Car il n'y a pas de trouble d'hémostase dans la maladie de Rendu Osler Weber.

**Bilan hépatique :** Il peut être normal ou révéler un syndrome de cholestase biologique entrant dans le cadre de l'atteinte hépatique avec augmentation du taux de bilirubine, des phosphatases alcalines, et de la gamma- glutamyl-transférase.

**Mesure de la pression artérielle en oxygène(PaO2) :**

\_Chez un patient atteint de MRO, une hypoxémie importante avec orthodéoxie (PaO2 debout < PaO2 couché) est en règle liée à la présence de MAVP.

En revanche, l'hypoxémie peut manquer au repos si le *shunt* droit-gauche est modéré.

Les mesures de saturation en oxygène par voie transcutanée ou de la PaO2 sont peu spécifiques car elles ne différencient pas l'hypoxémie liée à d'éventuels troubles des rapports ventilation/ perfusion de celle liée à l'existence d'un *shunt* [111].

❖ **Radiologiques :**

✓ **Les anomalies vasculaires pulmonaires :**

\_Le dépistage des MAV pulmonaires doit toujours être proposé lors du bilan initial et comporte :

**Radiographie thoracique :**

Elle est anormale dans 73 à 100 % des cas, avec des chiffres de sensibilité et de spécificité de 84 et 92 % respectivement [107].

L'aspect typique est une opacité arrondie ou oblongue, parfois lobulée, de 1 à 5 cm sur laquelle se branchent un ou plusieurs vaisseaux dilatés.

Toutefois la radiographie standard peut apparaître normale, notamment si la MAVP est de petite taille ou située au niveau des culs-de-sac diaphragmatiques [107].



**Figure 31** : Malformation artérioveineuse de la lingula ; Rradiographie thoracique, (flèches noires: malformation artérioveineuse ; flèche blanche :artère nourricière) [107].

### **L'échocardiographie trans-thoracique de contraste :**

Cet examen non invasif est très sensible pour la recherche du *shunt* droit-gauche.

La technique consiste à injecter 5 à 10 mL de solution saline ou de macromolécules, préalablement mélangée par agitation à une petite quantité d'air (environ 0,2 mL) pendant 10 secondes, dans une veine du bras puis à réaliser une échographie cardiaque transthoracique en 2 dimensions.

En cas de *shunt* droit-gauche intrapulmonaire, les bulles, formées par le mélange eau-air et bloquées au niveau pulmonaire chez le sujet normal sont visualisées dans les cavités gauches 3 à 8 cycles cardiaques (soit 2 à 5 secondes) après leur arrivée dans les cavités droites [107].

Il n'y a pas de consensus sur la façon ni l'utilité pratique de quantifier le *shunt*, certains utilisent le nombre de bulles visualisées, d'autres un grade d'intensité variable [107].

L'existence d'un contraste à l'échographie, en l'absence de MAVP à l'imagerie et la persistance fréquente du contraste après traitement, suggèrent l'existence de dilatations vasculaires microscopiques.

L'inconvénient de cet examen c'est qu'il ne permet généralement pas de préciser la localisation du shunt intra pulmonaire.

### **Tomodensitométrie thoracique :**

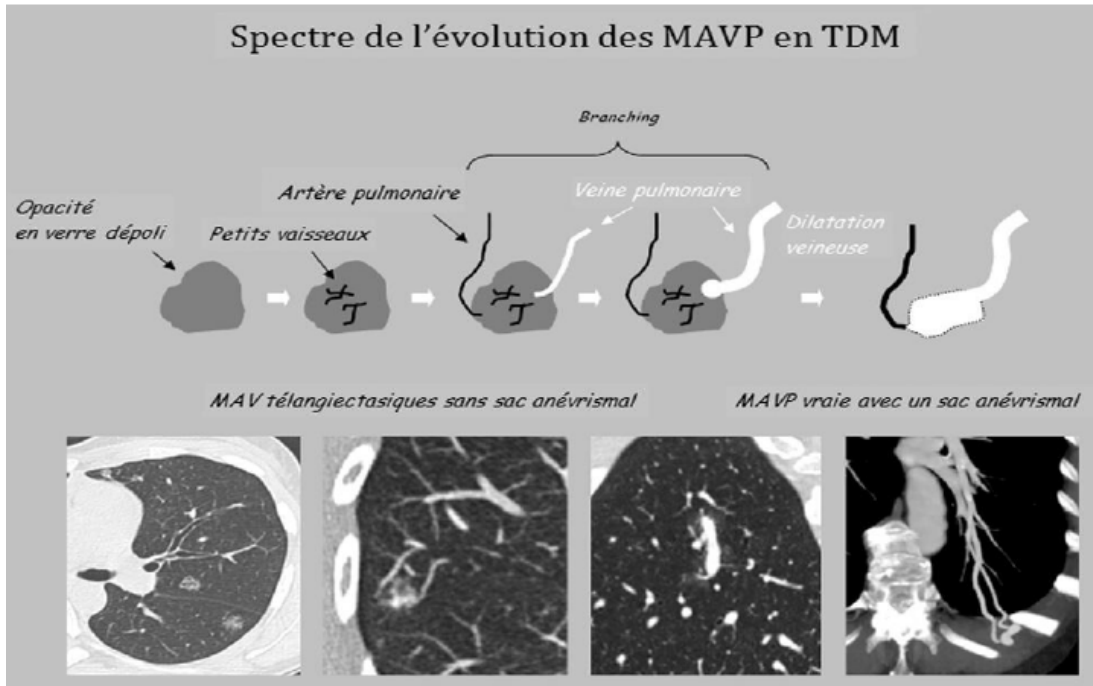
Elle peut être réalisée sans injection, avec acquisition hélicoïdale elle permet de mieux visualiser les structures vasculaires et montre la MAVP sous forme d'une image nodulaire non calcifiée de taille variable avec, dans certains cas, mise en évidence des pédicules afférents et/ou efférents.

Si ce dépistage est négatif, une surveillance tous les cinq ans est recommandée sauf en cas de symptomatologie nouvelle [107].

La croissance des MAVP suit principalement quatre étapes (**Fig 32**) :

- Un nodule en verre dépoli correspond à la dilatation initiale des veinules post-capillaires associée à un infiltrat cellulaire inflammatoire ;
- 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
- Une augmentation du calibre de la veine de drainage ;

- La MAVP définitive correspond à une artère pulmonaire nourricière, un sac anévrismal et une veine de drainage augmentée de diamètre, avec disparition concomitante de l'aspect en verre dépoli. À ce stade, la MAVP a une croissance autonome.



**Figure 32 :** 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 artérioveineuses 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 anévrismal et la disparition concomitante du nodule ou des densités en verre dépoli.

### **Scintigraphie pulmonaire de perfusion :**

\_La technique consiste à injecter dans une veine périphérique des particules d'albumine humaine marquée au technétium 99 m.

En l'absence de *shunt* : ces particules de petite taille (10 à 60 mm) sont bloquées dans les capillaires pulmonaires;

En cas de *shunt* : elles passent dans la circulation systémique et peuvent alors être détectées à l'aide d'une gamma-caméra qui mesure la radioactivité dans les aires rénales, cérébrale et thyroïdienne.

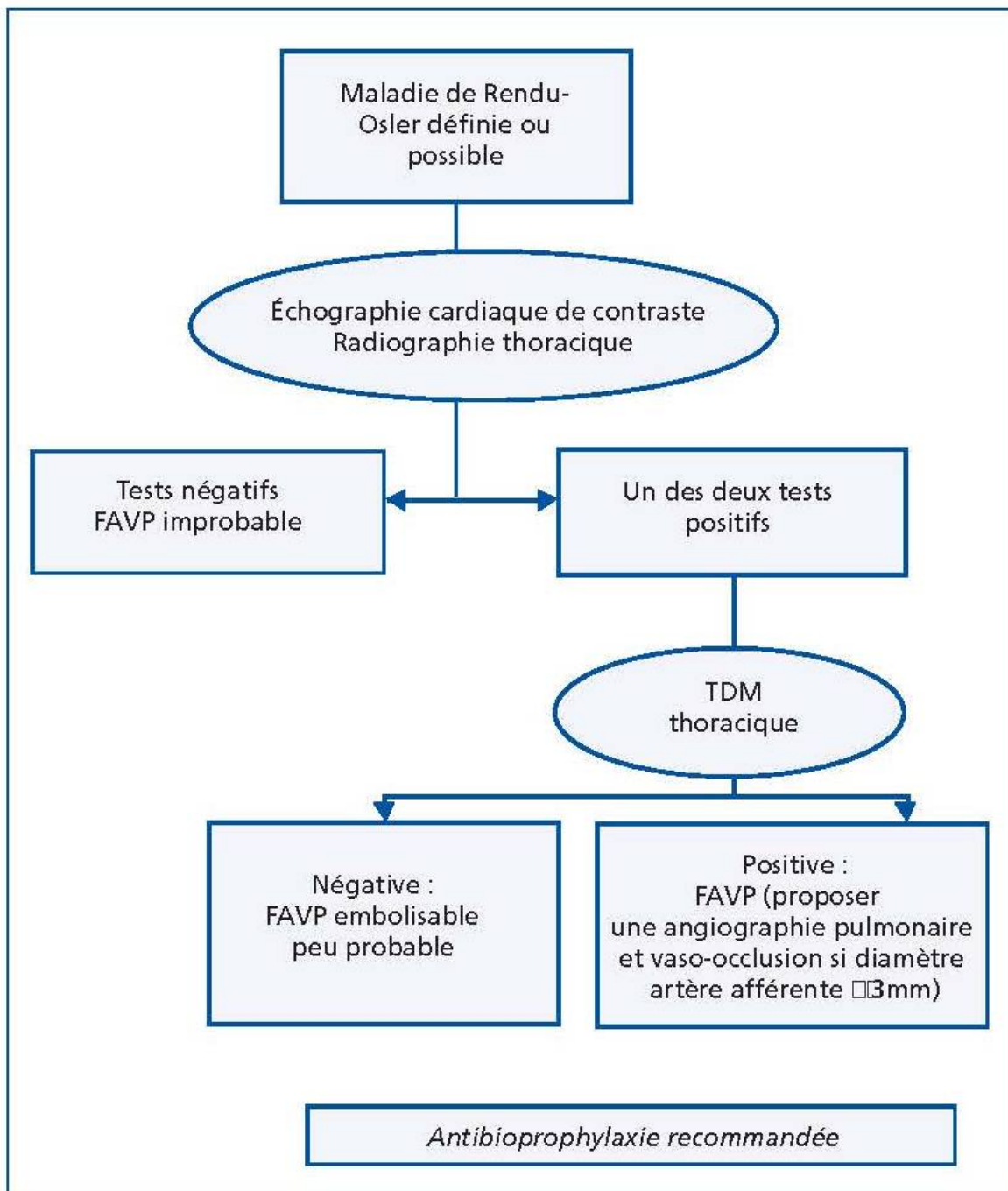
Cette technique, assez difficilement accessible et coûteuse, est peu sensible et n'est pas recommandable dans le dépistage des MAVP [107].

### **Angiographie pulmonaire sélective :**

\_Elle a été considérée par la plupart des auteurs comme l'étalon-or du diagnostic, mais du fait de son caractère invasif et du développement de nouvelles techniques d'imagerie telles que la TDM thoracique en 3 dimensions, elle n'est actuellement réalisée qu'en cas de MAVP avérées dans un but thérapeutique [107].

### **Angio-IRM thoracique :**

\_Avec injection de Gadolinium, cette technique moins performante que la TDM thoracique, non ionisante, nécessite d'être améliorée et mieux évaluée [107].



**Figure 33** : Algorithme de dépistage des FAVP chez les patients avec MRO [111].

✓ **Les anomalies vasculaires hépatiques :**

Le dépistage des MAV hépatiques est effectué par :

**L'échographie-doppler hépatique :**

L'échographie hépatique couplée au doppler, en mesurant le diamètre de l'artère hépatique (dilatée) et les débits mésentériques, hépatiques et porte, est l'examen de dépistage de choix du fait de sa sensibilité, de son caractère non invasif et son faible coût.

Avec étude vasculaire, elle permet de mettre en évidence des shunts intra hépatiques, ainsi trois types de shunts peuvent être observés :

- Shunt artério-veineux : entre l'artère hépatique et les veines hépatiques.
- Shunt artério-portal : entre l'artère hépatique et la veine porte.
- Shunt porto-veineux : entre le tronc porte et les veines hépatiques.

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.

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.



**Figure 34** : Échographie abdominale : augmentation de calibre et de longueur de l'artère hépatique propre (têtes de flèches) en avant du tronc porte (flèche courbe). Dilatation des branches de l'artère hépatique gauche (flèche droite) avec aspect en canon de fusil simulant une dilatation des voies biliaires intrahépatiques [112].



**Figure 35** : Fistules artériovoineuses intrahépatiques compliquant une HHT. Échographie hépatique, coupe transversale en mode doppler couleur ; mise en évidence defistules artérioportes avec hyperdébit (débit de l'artère hépatique évalué à 4 m/s etdébit du tronc porte évalué à 75 cm/s) [113].

### **La TDM abdominale voir l'IRM hépatique :**

Sans et avec injection de contraste au temps artériel, portal et tardif peuvent compléter le bilan et permettre l'identification précise des anomalies vasculaires.

Chez l'enfant, ce dépistage n'est pas recommandé en l'absence de suspicion clinique.



**Figure 36 :** Scanner spiralé. Phase précoce 25 secondes après injection intraveineuse de produit de contraste. De nombreuses structures vasculaires (têtes de flèches) occupent le parenchyme jusque dans les parties sous-capsulaires. Les structures vasculaires opacifiées identifiables de manière indiscutable sont l'artère hépatique gauche (flèche courbe) et les trois veines hépatiques (flèches droites). La veine cave inférieure (astérisque) et les structures portales ne sont pas encore opacifiées. Cette cinétique d'opacification atteste l'existence d'un shunt artério-sus-hépatique [111].

### **L'Angio-TDM hépatique voir l'Angio-IRM hépatique :**

Permettent de réaliser une cartographie précise de l'atteinte vasculaire.

### **L'échocardiographie transthoracique :**

Avec mesure du débit cardiaque, est essentielle dans le bilan de base et le suivi pour tous les patients présentant des shunts hépatiques.

En cas d'apparition de symptômes cardiaques, en particulier de dyspnée, l'échocardiographie doit être répétée et un cathétérisme droit-gauche envisagé pour obtenir une mesure invasive du débit cardiaque et des pressions pulmonaires.

### **✓ Les anomalies vasculaires cérébrales :**

#### **L'angiographie cérébrale :**

L'angiographie reste la technique de référence pour la visualisation de malformations artérioveineuses.

Elle est en particulier bien supérieure à l'IRM pour la détection des micro-malformations qui sont les plus fréquentes dans la maladie de Rendu Osler.

Ceci explique les différences de prévalence des malformations vasculaires entre les études de Fulbright en IRM (12,2 %) [110] et de Willemse en angiographie (22 %) [110].

Mais cette technique est invasive et d'autre part les lésions réellement dangereuses sont les malformations artérioveineuses classiques bien visibles par les deux techniques.

### **L'Angio –TDM cérébral :**

Dans le cadre de dépistage ou devant des signes d'appel neurologiques, permettra de mettre en évidence les MAV cérébrales sous forme d'anévrismes, de cavernomes, ou de fistules durales [110].

#### **•Examens endoscopiques :**

### **L'endoscopie digestive :**

Le bilan d'une hémorragie digestive ou d'une anémie dans le cadre de maladie de ROW fait appel à l'endoscopie (FOGD ou colonoscopie) à la recherche de lésions d'angiodysplasie.

Le bilan peut être complété par une capsule vidéo-endoscopique permettant une vision plus complète de l'intestin grêle.

Une étude prospective basée sur le recours systématique de la fibroscopie œsogastroduodénale a montré que 56% des patients présentaient des télangiectasies digestives [4].

Cet examen reste la référence pour le dépistage des télangiectasies digestives, et peut également mettre en évidence l'association à un syndrome de polypose juvénile [4].

Dans notre étude, la fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée chez toutes les patientes, et a objectivé des lésions d'angiodysplasies diffuses au niveau gastrique et jéjunal chez une de nos patientes.

### ❖ Etude génétique :

La maladie de ROW est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, à pénétrance élevée et avec une importante variabilité d'expression, y compris intrafamiliale [99].

Quatre gènes sont, à l'heure actuelle, connus pour être impliqués dans la maladie de ROW, codant pour des membres de la cascade de signalisation TGF  $\beta$  / BMP et responsables notamment de la régulation de l'angiogenèse (**tableau 5**).

Des mutations dans ces gènes sont retrouvées chez environ 85 % des patients, qu'il s'agisse de mutations ponctuelles, détectables par séquençage, ou de délétions d'un ou plusieurs exons, nécessitant un test spécifique supplémentaire (environ 10 % des cas impliquant *ENG* et *ACVRL1*) [99].

Des études de liaison suggèrent qu'il existe encore au moins deux gènes non identifiés qui pourraient expliquer les cas restants.

Bien qu'il n'existe pas de corrélations génotype-phénotype absolues, certains signes cliniques peuvent être plus fréquents selon le gène impliqué :

- Les MAV pulmonaires sont très souvent rapportées en cas d'implication d'*ENG*,
- Les MAV hépatiques et l'HTAP concernent fréquemment *ACVRL1*.
- Les mutations dans *SMAD4* sont en général associées à une polypose intestinale, de ce fait cas d'association avec une polypose intestinale, l'analyse du gène *SMAD4* est indiquée en première intention.

| Gènes         | Fonction de la protéine           | Proportion des cas |
|---------------|-----------------------------------|--------------------|
| <i>ACVRL1</i> | Récepteur membranaire             | 25-57 %            |
| <i>ENG</i>    | Corécepteur membranaire           | 39-59 %            |
| <i>SMAD4</i>  | Messager intracellulaire          | 1-2 %              |
| <i>GDF2</i>   | Ligand extracellulaire<br>(BMP-9) | < 1 %              |

**Tableau 5:** les principales mutations génétiques dans la maladie de Rendu Osler Weber [99].

### ❖ La capillaroscopie :

La capillaroscopie, technique non invasive d'étude de la microcirculation cutanée digitale, est utilisée principalement dans le dépistage de la microangiopathie sclérodermique [114].

Elle est devenue récemment plus performante en permettant la sauvegarde des données de l'analyse des capillaires permettant ainsi un contrôle de lecture et un suivi longitudinal.

Une étude a été réalisée dont l'objectif était de décrire l'aspect capillaroscopique du lit unguéal au cours de la MRO. Incluant 49 patients consécutifs atteints de MRO consultant dans le centre régional de compétence [114].

La capillaroscopie était anormale chez 95 % des patients [114]. Elle était caractérisée par la présence de télangiectasies et de méga capillaires regroupés en plage.

Ces lésions étaient majoritairement entourées par des plages avasculaires.

Ces anomalies étaient fortement corrélées à la présence de malformations artério-veineuses pulmonaires.

De plus, 47 % des patients ont des méga capillaires isolés identiques à ceux du patient sclérodermique.

Alors que les gènes impliqués dans la MRO sont bien identifiés, il y encore beaucoup d'inconnues sur la physiopathologie expliquant l'ensemble de l'expression clinique de la MRO ainsi que son profil capillaroscopique.

Il sera important de confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de patients afin d'évaluer l'intérêt de la capillaroscopie comme outil diagnostique dans la population pédiatrique et dans le suivi des traitements anti-angiogéniques.

❖ **Examens complémentaires facultatifs :**

**Epreuves fonctionnelles respiratoires ( EFR) :**

Le plus souvent, la spirométrie est normale, sauf évidemment en cas d'antécédents de chirurgie thoracique pour MAVP.

Une altération de la capacité de diffusion au monoxyde de carbone (DLCO), essentiellement liée à un vol vasculaire induit par les MAV, peut parfois être observée.

L'hypoxémie peut être confirmée par l'analyse des gaz sanguins et le shunt droit-gauche peut être quantifié par un test d'hyperoxie, qui offre une bonne spécificité.

## **Radiographie standards des articulations centrales et périphériques :**

En cas d'arthralgies peuvent ne revêtir aucune anomalie ou peuvent montrer des lésions d'ostéo-arthrite.

## **Biologie :**

Le **BNP** (*brain natriuretic peptide*) se révèle être un mauvais marqueur du haut débit cardiaque, mais reste un bon marqueur pour les insuffisances cardiaques non compensées.

### Dans le cadre de diagnostic différentiel :

Peuvent être réalisés :

- Des hémocultures.
- Sérologies virales HVC, HVB, VIH, BK, Brucellose.
- Bilan métabolique.

## **VIII.2. Diagnostic différentiel :**

### **•Le CREST syndrome :**

Forme de sclérose systémique cutanée limitée, dont le nom est l'acronyme anglais des signes cliniques cardinaux : calcinose, phénomène de Raynaud, trouble de la motilité œsophagienne, sclérodactylie, et télangiectasies.

Ce syndrome entraîne l'apparition de télangiectasies muqueuses et cutanées multiples chez les patients atteints.

Cependant, l'analyse histologique des lésions permet de différencier les deux pathologies, car il n'y a pas d'anomalie dans l'épaisseur de la couche de cellules musculaires lisses dans le syndrome CREST. De plus, il n'y a pas d'atteinte viscérale dans le syndrome CREST.

Ce syndrome peut être confirmé par l'analyse des anticorps anti-centromères.

La sclérodactylie est une sclérose progressive du derme des doigts ou des extrémités avec une origine auto-immune.

La calcinose se caractérise par la formation de dépôts anormaux de calcium dans les tissus.

Le syndrome de Raynaud est une affection des vaisseaux sanguins des extrémités avec constriction soudaine des petites artères entraînant une pâleur, un refroidissement et une douleur des doigts ou des orteils concernés.

**•Le syndrome de Raynaud :**

« Trouble vasomoteur ischémique paroxystique des doigts des mains, souvent déclenché par le froid et caractérisé par une décoloration suivie de cyanose. » Maurice RAYNAUD en 1862.

Il s'agit d'un trouble de la circulation sanguine se manifestant par un engourdissement ou des douleurs des extrémités (le plus souvent les mains).

Ce syndrome peut être secondaire à la prise de certains médicaments ou à d'autres maladies, ce qui l'oppose à la maladie de Raynaud (appelé aussi « syndrome de Raynaud primitif » par opposition au « syndrome de Raynaud secondaire » ou syndrome de Raynaud), aux mêmes manifestations mais sans cause définie.

### •Le lupus érythémateux disséminé :

Le lupus érythémateux systémique (LES) : est une maladie auto-immune non spécifique d'organe.

C'est une connectivite fréquente, plutôt le prototype des maladies auto-immunes, Caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires et particulièrement d'anticorps anti-ADN natif.

Le début du lupus érythémateux systémique est extrêmement variable d'un patient à l'autre.

Son expression clinique très variable, Le polymorphisme du tableau clinique ne permet pas la description d'une forme typique.

Ainsi seront décrites les principales manifestations dont l'association est évocatrice.

Nombreuses sont les formes pauci-symptomatiques.

Les formes les plus caractéristiques sont toutefois les formes qui s'accompagnent d'une atteinte multi-viscérale.

Il faut opposer deux tableaux :

- les formes bénignes (atteintes cutanée ou articulaire);
- les formes sévères, mettant en jeu le pronostic vital par (atteintes rénale, neurologique ou vasculaire).

Son évolution se fait par poussées, difficiles à prévoir;

Son pronostic est fonction de la nature des lésions viscérales, dominé par les atteintes rénales, neurologiques et vasculaires.

**•Les télangiectasies héréditaires bénignes :**

Les malformations capillaires à type de télangiectasies héréditaires bénignes constituent une affection familiale, de transmission autosomique dominante, caractérisée par la survenue progressive de télangiectasies cutanées au cours de la petite enfance. L'association à des malformations vasculaires cutanées, artérioveineuses ou lymphatiques, est exceptionnelle et de description récente.

**•L'hypertension artérielle pulmonaire :**

Définie classiquement par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne au delà de 25 mmhg au repos et de 30 mmhg à l'effort.

Elle se manifeste par une dyspnée, toux, douleur thoracique, palpitations, parfois accompagnés de signes d'insuffisance cardiaque tels que l'œdème des membres inférieurs ou un reflux hépato jugulaire.

On distingue :

- L'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou idiopathique.
- L'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une maladie sous-jacente : fibrose pulmonaire, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), asthme sévère, insuffisance respiratoire, embolie, maladie cardiaque ou autres.

**•Les Cirrhoses hépatiques ou toxiques :**

Ces pathologies entraînent un contexte d'épistaxis à répétition associées à des télangiectasies

**•Les taches rubis :**

Ces lésions doivent être différenciées des télangiectasies. Elles se développent plus fréquemment sur l'abdomen, le dos, et le thorax. Elles ne disparaissent pas à la vitro pression, à la différence des télangiectasies

**•L'Ataxie-télangiectasie :**

En plus des télangiectasies cutanéomuqueuses multiples, cette pathologie entraîne l'apparition précoce et progressive d'une démarche type ataxie, une apparition progressive d'une mauvaise articulation, une apraxie occulo-motrice, des infections fréquentes, une choréoathétose et un risque augmenté de développer une malignité hématopoïétique.

L'ataxie est une absence ou difficulté de coordination des mouvements volontaires ; l'apraxie est un trouble de la réalisation de gestes concrets ou symboliques ; la choréoathétose est un état caractérisé par des mouvements intermédiaires entre les mouvements choréiques habituels - mouvements brusques, saccadés et involontaires et les mouvements athétosiques, plus lents, moins amples, gagnant l'extrémité des membres, donnant souvent une impression générale de reptation.

### VIII.3. Critères diagnostiques :

Le diagnostic de MRO repose sur les critères cliniques établis lors d'une conférence du *Scientific Advisory Board* de la Fondation International de la MRO à Curaçao en 1999 ; (**Tableau 6**) :

|  |
|--|
| <b>1. Epistaxis Spontanées, récidivantes</b>   |
| <b>2. Télangiectasies Multiples, présentes sur des sites caractéristiques (visage dont lèvres, cavité buccale, pulpe des doigts, fosses nasales...)</b>  |
| <b>3. Lésions viscérales Télangiectasies gastro-intestinales</b><br>MAV pulmonaires<br>MAV hépatiques<br>MAV cérébrales<br>MAV spinales...   |
| <b>4. Contexte familial un apparenté au premier degré atteint par la maladie selon ces critères</b>  |
| MAV = malformations artério-veineuses<br><br>Chez l'adulte, le diagnostic de MRO est certain si 3 critères au moins sont présents, possible ou suspecté si 2 critères sont présents et improbable si moins de 2 critères sont présents. Chez l'enfant, l'apparition progressive des manifestations rend ces critères moins adaptés. On admet donc que la maladie est certaine si au moins 2 critères sont présents et possible si 1 critère est présent. |

**Tableau 6** : Critères diagnostiques de la maladie de Rendu Osler « Critères de Curaçao» [99].

L'analyse génétique n'est donc pas indispensable au diagnostic mais la mise en évidence d'une mutation impliquée dans la maladie de ROW est un élément qui peut être déterminant pour la confirmation du diagnostic [99].

## **IX – SURVEILLANCE :**

La surveillance des lésions vasculaires, les mesures prises pour diminuer le risque de complications des MAV ainsi que les mesures symptomatiques sont la base du traitement des patients atteints de MRO.

Il est important d'assurer un suivi clinique régulier au moins une fois par an.

### **IX. 1- Objectifs :**

- surveiller l'évolution de la maladie ;
- informer les patients des protocoles cliniques et thérapeutiques en cours.

### **IX. 2- Professionnels impliqués :**

La prise en charge multidisciplinaire des patients sera coordonnée par le médecin coordonnateur spécialiste de chaque centre labellisé, si possible dans le cadre d'hospitalisations de courte durée, d'hospitalisations de jour et/ou lors de consultations.

Les professionnels sont les mêmes que ceux indiqués dans la prise en charge.

### **IX. 3- Eléments de surveillance :**

#### **❖ Des anomalies vasculaires pulmonaires :**

Si le dépistage initial des MAVP est négatif, les examens de dépistage doivent être répétés, selon les mêmes modalités tous les 5 ans [115].

#### ❖ **Des anomalies vasculaires hépatiques :**

- en l'absence d'atteinte hépatique ou de signes cliniques dus à la localisation hépatique de la maladie, la surveillance par échodoppler hépatique pourra être espacée de 3 à 5 ans [115] ;
- en présence de signes cliniques dus à la localisation hépatique de la maladie, la surveillance par l'échographie Doppler hépatique est préconisée tous les ans en association à l'échographie cardiaque avec mesure du débit cardiaque.

#### ❖ **Des anomalies vasculaires cérébrales et spinales :**

Il n'existe pas de consensus actuellement sur la surveillance de ces MAV [115];

- en l'absence de localisation vasculaire cérébrale ou spinale, il est inutile de prévoir un contrôle systématique chez l'adulte.
- si elle est normale avant l'âge de 6 mois, l'IRM de dépistage des

MAV cérébrales et spinales peut être répétée chez l'enfant à l'âge de 6 ans en l'absence de symptomatologie clinique, ou plus tôt devant des signes neurologiques.

#### **4 - Rythme et contenu des consultations :**

Un suivi annuel est conseillé en consultation dans le centre de référence ou dans un des centres de compétences.

Le rythme de consultation dépendra de l'état clinique de chaque patient et devra être défini par le médecin coordonnateur, notamment en fonction des complications présentées par chaque cas.

Le tableau ci-dessous propose une base de travail pour programmer la surveillance des patients au cas par cas (**Tableau 7**) [115].



**Fiche de Surveillance des Epistaxis dans la Maladie de Rendu-Osler**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_  
 Année : 20 \_\_\_\_\_ Mois : \_\_\_\_\_

Inscrire dans la colonne correspondant au jour du mois, la durée en minutes de chaque épistaxis.

| Jour       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |  |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Epiisode 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Epiisode 2 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Epiisode 3 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Epiisode 4 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Epiisode 5 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Epiisode 6 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Epiisode 7 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Epiisode 8 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Total      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

| Jour        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |  |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Transfusion |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Nb CGR      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Fer IV (mg) |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Hémoglobine |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

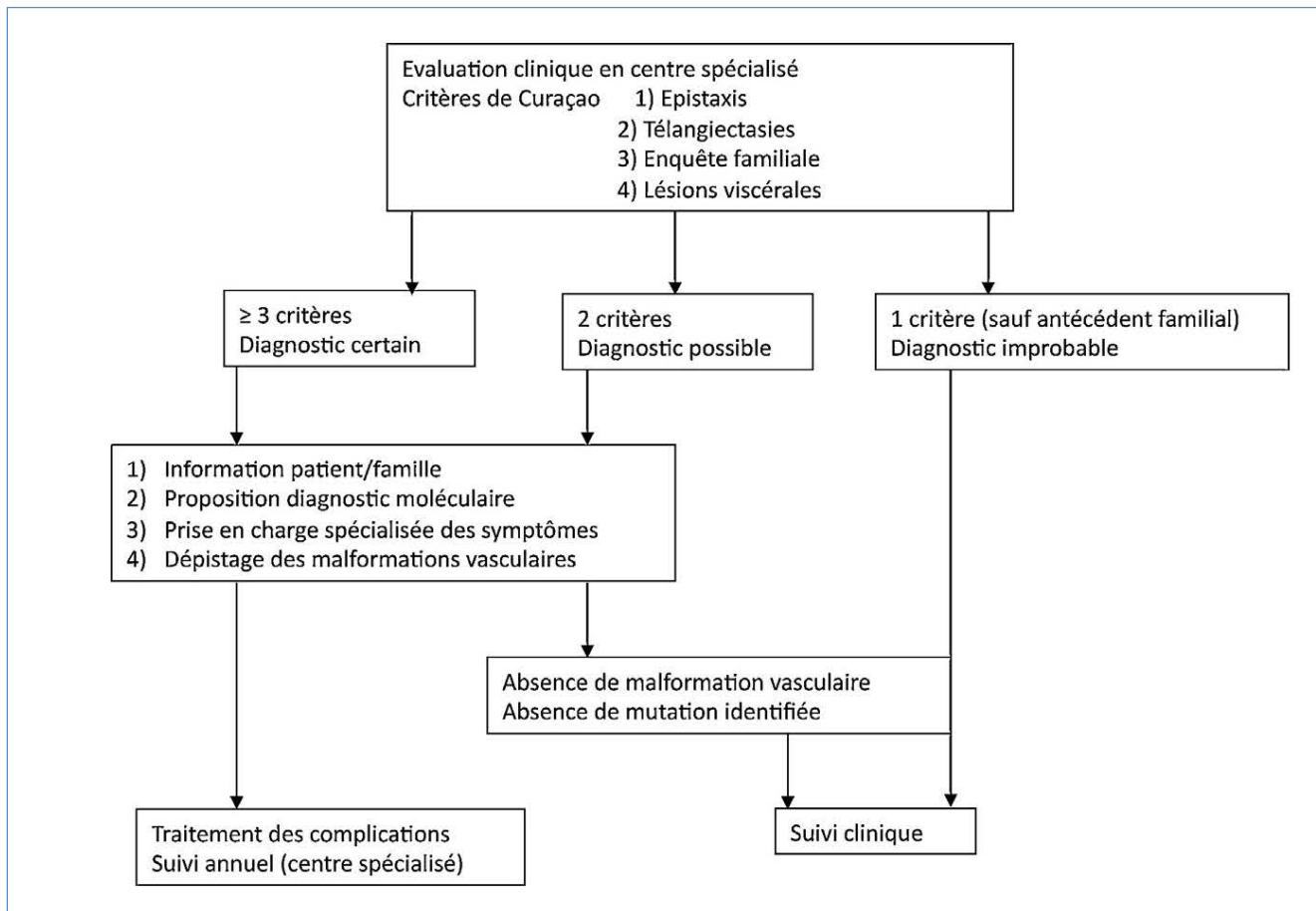
Noter la liste des évènements que vous jugez importants survenus pendant cette période, la date de début et de fin, la prise d'autres traitements :

|        |               |
|--------|---------------|
| Date : | Commentaire : |
|        |               |

**Figure 37:** Fiche de surveillance des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler –Weber.

| <b>Consultation ORL</b>  | <b>En fonction de la gravité des épistaxis</b>  |
|--|---|
| <b>Consultation en pneumologie et examens complémentaires (scanner thoracique, échographie cardiaque de contraste)</b> | <b>Tous les 5 ans en l'absence de MAVP.<br/>De manière plus rapprochée en cas de MAVP surveillées et/ou traitées (angioscanner).</b>  |
| <b>Consultation hépato gastro-entérologie et échographie Doppler hépatique</b>   | <b>Tous les 5 ans en l'absence d'anomalies cliniques et radiologiques.<br/>Tous les 3 ans en cas d'anomalies radiologiques isolées.<br/>Tous les ans en cas d'anomalies hépatiques ayant un retentissement clinique.<br/>L'atteinte digestive (capsule et/ou endoscopie) n'est contrôlée qu'en cas de saignement extériorisé ou d'anémie inexplicée</b> |
| <b>Consultation en cardiologie</b>   | <b>Tous les ans en cas de retentissement clinique de l'atteinte hépatique (dyspnée).</b>  |
| <b>Consultation en neurologie et IRM cérébrale et spinale</b>  | <b>En fonction des symptômes.<br/>IRM cérébrale et spinale réalisée 1 fois, non contrôlée en cas de normalité.<br/>En cas d'anomalie, le rythme de surveillance est à rediscuter, en fonction des lésions, par un centre expert.</b>  |

**Tableau 7 : Rythme de consultation des patients ROW [115].**



**Figure 38:** stratégie de surveillance clinique dans la maladie de Rendu-Osler Weber [115].

## **X. TRAITEMENT :**

Il n'existe pas de traitement curatif dans la maladie de Rendu Osler Weber et la prise en charge vise principalement à prévenir et traiter les complications car tant qu'il n'est pas encore possible de modifier les gènes responsables ou leur fonctionnement, les traitements disponibles sont de nature interventionnelle ou médicamenteuse.

➤ Il faut rappeler les fondamentaux de cette maladie :

- Il n'y a pas de trouble de la coagulation lié à la maladie de Rendu-Osler.
- La moindre manipulation sur les télangiectasies nasales peut provoquer leur érosion et donc un saignement en raison de leur extrême fragilité. Il faut donc réduire à l'indispensable les manipulations locales (méchage-déméchage).
- Aucun traitement curatif n'existe à ce jour, tous les traitements sont symptomatiques, souvent destinés à être répétés à vie et à intervalles variables. Il faut donc limiter leur caractère invasif.
- Le saignement aigu doit être considéré comme un saignement grave d'emblée.

### **X. 1. But :**

- Traiter les manifestations hémorragiques et l'anémie.
- Traiter les MAV viscérales pour éviter leurs complications.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire des patients.

- Evaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie des patients.

## **X. 2.Moyens :**

### **1. Professionnels impliqués**

La prise en charge multidisciplinaire du patient. Ils Interviendront :

- Le médecin référent spécialiste de chaque centre ;
- L'interniste, l'hépto-gastroentérologue, l'ORL, le généticien clinicien, le radiologue interventionnel, le cardiologue, le pneumologue, Le neurologue, le pédiatre, l'hématologue, le dermatologue.
- Le médecin généraliste.
- Le psychologue, la diététicienne, l'infirmier(ère).
- L'assistante sociale.

### **2. Moyens thérapeutiques :**

#### **➤ Traitement symptomatique :**

Le traitement symptomatique se résumes-en :

- Remplissage vasculaire, voir transfusions en cas de saignement.
- Prise en charge des épistaxis.
- Apport martial.

➤ **Traitement spécifique :**

Actuellement repose sur les modulateurs de l'angiogenèse.

- **Le Bévacicumab (Avastin) :**

Le Bevacizumab commercialisé sous le nom d'Avastin est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre toutes les isoformes du VEGFA .Il est actuellement utilisé pour traiter certains cancers [116].

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.

Ainsi le Bévacicumab, anti VEGF, a été proposé dans la prise en charge de cette pathologie (**Fig 40**).

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 [117].

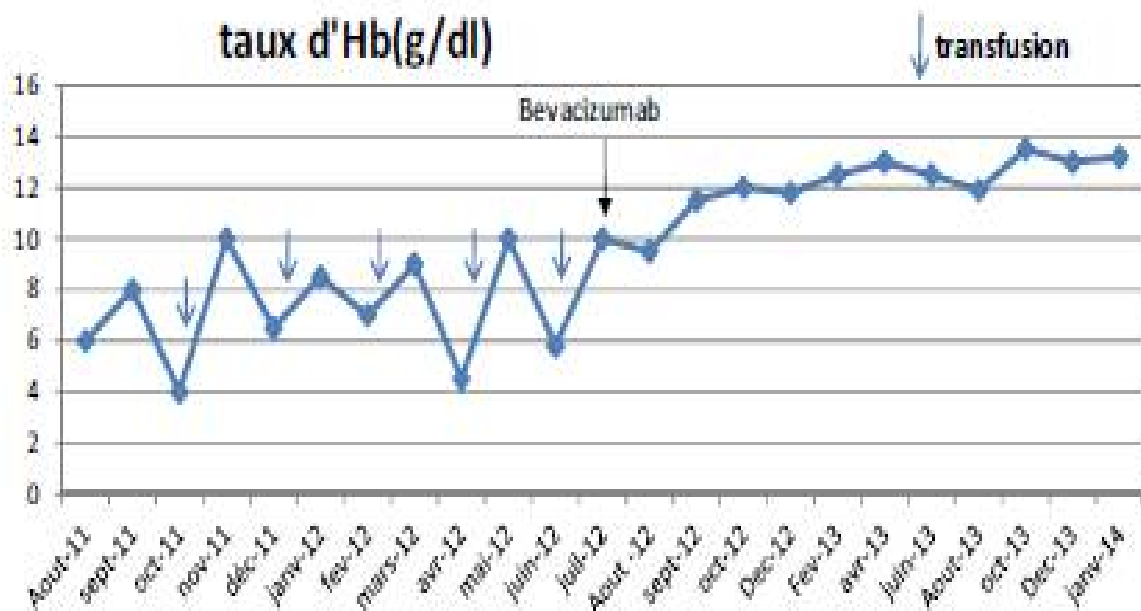
Quelques cas cliniques ou petites séries relatifs à l'efficacité de cette molécule utilisée par voie topique ou systémique dans les épistaxis ou l'anémie du Rendu-Osler ont ainsi été rapportés [118].

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 [119].

D'autres cas dans le traitement des épistaxis sont encore cités [119]; [120].

De plus, une étude montrerait une augmentation du taux circulant de VEGF chez les patients HHT [121] et l'associe à une augmentation de la densité microvasculaire dans HHT [122].



**Figure 39** : Courbe montrant l'évolution du taux d'hémoglobine avant et après traitement par Bevacizumab [118].

Dans notre étude un traitement systémique à base de Bevacizumab a été instauré par cures, avec bonne tolérance clinique sans effets indésirables.

L'évolution a été marquée par une nette régression des épistaxis, une normalisation de l'hémoglobine avec stabilisation des lésions radiologiques, avec un recul variant entre 5 ans et 7 ans par rapport à la dernière cure.

- Thalidomide :

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 [123].

La molécule de thalidomide est actuellement en essai clinique de phase 2 pour son rôle anti-angiogénique dans certains cancers [124] ; [125].

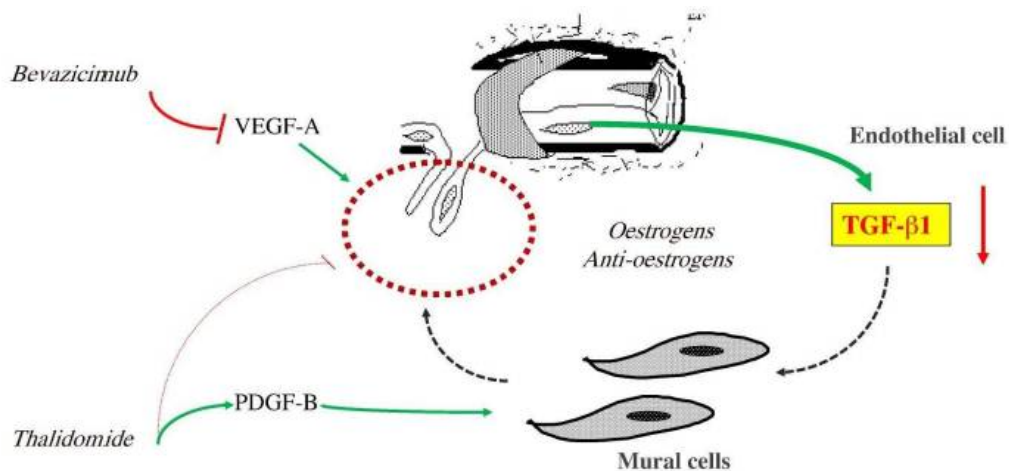
Un patient atteint d'un cancer et de HHT a reçu de la thalidomide et a vu ses symptômes de HHT diminuer [126]; [127].

De plus, une étude franco-néerlandaise a été effectuée sur sept patients HHT qui ont reçu de la thalidomide [128].

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 (**Fig 40**).



**Figure 40** : Concept de traitement des vaisseaux anormaux d'HHT [59]. .

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 bevacizumab ciblant le VEGF et la thalidomide qui récompense le déficit de TGF $\beta$ 1 en modifiant la signalisation de PDGF dans les cellules murales [59].

- Thérapies futures :

Il y a pas mal d'études qui encouragent l'usage des anticorps dirigés contre ALK1 combiné à la thérapie anti-angiogénique.

En effet, une étude génétique et pharmacologique utilisant ALK1-Fc fusionné à la protéine RAP-041, dirigée contre l'ALK1 a montré qu'ALK1 est une bonne cible de la thérapie anti-angiogénique [129].

Des études mettent la voie ENG/ALK1 parmi les nouvelles stratégies prometteuses dirigées contre l'angiogenèse [130].

De même, deux anticorps anti-ENG, interfèrent avec la voie BMP9/pSMAD1 et pas TGF $\beta$ 1/pSMAD3 et diminue la formation des tubes endothéliaux.

De ce fait, les voies VEGF et TGF $\beta$ /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 [131].

- Béta-bloquants :

Dans le même contexte, une équipe a étudié le  $\beta$ -bloquant propranolol, normalement utilisé pour les hémangiomes infantiles et des indications cardiaques, sur des cellules endothéliales en culture.

Le  $\beta$ -bloquant propranolol est capable de diminuer la migration cellulaire et la formation des tubes.

Cette étude propose l'administration du  $\beta$ -bloquant propranolol dans la muqueuse nasale des patients HHT pour contrôler les épistaxis [132].

Le plus intéressant est que cette molécule a montré un effet pro fibrinolytique en diminuant le niveau du PAI1.

- Immunosuppresseurs :

En outre, un patient porteur d'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 nettement.

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 [133].

Ce traitement pourrait donc être administré pour combler l'haplo insuffisance des patients HHT.

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 [134].

- Angiotensine :

Plus récemment, il a été montré qu'une dose l'angiotensine atténue la morphologie anormale des vaisseaux sanguins et les malformations artérioveineuses in vivo.

Cette étude suggère que la modulation de la voie BMP (sa réactivation par Losartan) pourrait être une stratégie thérapeutique chez les patients.

- Raloxifène :

Les patientes pourraient aussi être traitées avec du Raloxifène, un modulateur des récepteurs des œstrogènes, qui augmente le taux d'ALK1 et d'ENG dans les cellules endothéliales en culture [134].

### **X.3. Indications :**

- Prise en charge de l'épisode hémorragique :

Cette prise en charge, se fait de manière classique, sans particularité pour ce type de patient.

Mise en place de deux voies veineuses de bon calibre et remplissage vasculaire par cristalloïdes, voir transfusion si besoin.

Le traitement général hémostatique est à discuter selon les circonstances.

- Prise en charge de l'anémie :

La supplémentation martiale est conseillée pour tous les patients qui ont des Épistaxis répétées responsables d'une anémie ferriprive au long cours engendrant un retentissement sur leur qualité de vie du fait de l'asthénie et la dyspnée.

Les patients ayant une intolérance au fer per os peuvent bénéficier d'injections intraveineuses de fer toutes les 3 semaines.

Toutefois une transfusion peut s'avérer nécessaire en cas d'anémie aiguë menaçante ou chez un patient avec facteurs de risque cardiovasculaires.

- Les épistaxis :

La chronicité et la récurrence des épistaxis dans la MRO rendent souvent problématique la prise en charge et le contrôle des saignements.

Différents types de traitements peuvent être proposés aux patients selon la gravité et la fréquence des épistaxis [135].

La mousse hémostatique Floseal, utilisée en application locale, a montré des bons résultats et permet de diminuer l'utilisation de procédés plus invasifs.

L'embolisation sélective, la ligature artérielle, la coagulation endonasale des télangiectasies à l'aide de laser nd-yag ou KTP ainsi que la cautérisation électrique bipolaire sont des procédures souvent utilisées [99].

La prise en charge des hémorragies nasales relève des techniques habituelles (accord professionnel) avec la progression suivante :

La compression bi-digitale après mouchage, en raison de l'absence de trouble de la coagulation, il n'y a pas de raison qu'elle ne soit pas efficace sur un saignement antérieur. Cette manœuvre doit donc toujours être tentée d'emblée et après mouchage, éventuellement après application très douce de pommade grasse (Vaseline®, pommade HEC®, Homéoplasmine®) [135].

Le méchage résorbable : il doit être réalisé d'emblée en cas d'échec d'une compression bi-digitale (Surgicel®, Gelita-Cel®) [135].

- le méchage non résorbable est contre-indiqué en raison de la forte probabilité de provoquer une récurrence du saignement lors du déméchage ;
- la cautérisation chimique ou électrique est également contre-indiquée ;
- une antibioprophylaxie (amoxicilline en première intention en l'absence d'allergie) doit être mise en place chez tout patient méché même pour moins de 48 heures, en raison du risque infectieux majoré chez ces patients ;
- en cas d'échec des tamponnements, l'embolisation des artères maxillaires et faciales en évitant l'utilisation de coils.

Lors d'épistaxis sévères, l'indication à effectuer une greffe cutanée (opération de Saunders) ou une fermeture des fosses nasales (opération de Young) peut être posée [99].

• Télangiectasies cutanéomuqueuses :

Le traitement des télangiectasies cutanéomuqueuses par laser [4] peut être réalisé en cas de gêne esthétique ou de saignements répétés, mais ces derniers sont rares [99].

• Atteinte pulmonaire :

La méthode de choix est actuellement la vaso-occlusion artérielle percutanée, qui consiste à occlure les artères nourricières de la MAVP à l'aide de spires métalliques (coils) au cours d'une angiographie pulmonaire sélective par abord veineux fémoral (**Fig41**) [107].

Indiquée lorsque le vaisseau afférent mesure au moins 3 mm de diamètre [99].

La taille des spires doit être adaptée à celle de l'artère nourricière de la MAVP.

Cette technique permet de traiter plusieurs MAVP au cours de la même procédure [107].

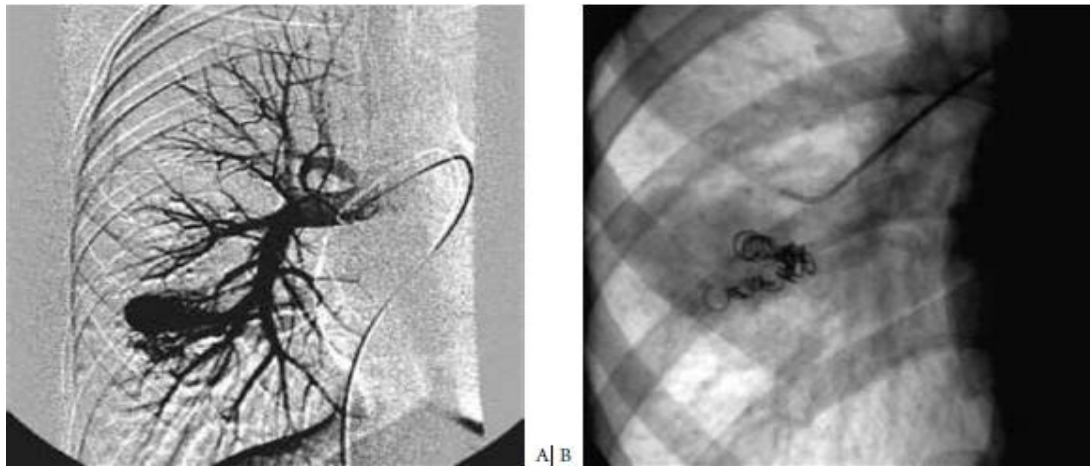
Bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée, des données observationnelles suggèrent que la vaso-occlusion prophylactique diminue le risque de complications ischémiques ou infectieuses du système nerveux central par embolie paradoxale [99].

Le taux de succès de la vaso-occlusion de MAV pulmonaires se situe autour de 75 % [99].

Plusieurs séances peuvent être nécessaires en cas de MAV multiples [99].

Une reperméabilisation peut survenir secondairement après une vaso-occlusion initialement efficace, et nécessiter une ré intervention [99].

En cas de MAV pulmonaire (ayant bénéficié ou non d'un traitement par vaso-occlusion), l'antibioprophylaxie est recommandée avant les interventions dentaires et autres situations à risque de bactériémie, dans le but de diminuer le risque d'embolie paradoxal et d'abcès cérébral [99].



**Figure 41** : Vaso-occlusion percutanée lors d'une angiographie pulmonaire numérisée.

A : temps artériel ; B : après vaso-occlusion par plusieurs spires métalliques (visibles) [107].

Le traitement chirurgical, utilisé avant le développement de la vaso-occlusion, consistait en une résection des MAVP la plus conservatrice possible, par lobectomie ou *wedge resection*, ou plus rarement en une ligature des vaisseaux nourriciers de la MAVP [107].

Du fait de l'exérèse de tissu pulmonaire sain qu'elle implique (d'autant que les MAVP sont souvent bilatérales et multiples) et de ses complications potentielles, la chirurgie n'est plus pratiquée actuellement qu'en cas d'échec ou d'impossibilité technique de la vaso-occlusion percutanée (MAVP volumineuse et complexe avec artères nourricières larges ou multiples) [107].

La chirurgie est nécessaire lorsqu'une MAVP se complique d'un hémithorax [107].

- Atteinte hépatique :

En ce qui concerne les anomalies vasculaires hépatiques, le traitement n'est pas recommandé si le patient est asymptomatique.

La prise en charge des patients avec une atteinte hépatique grave vise à corriger l'état hémodynamique et les conséquences circulatoires au niveau du foie.

L'embolisation artérielle est associée à un risque ischémique (foie, voies biliaires).

La transplantation hépatique est actuellement considérée comme le traitement de référence pour les formes graves [104].

Pour les patients porteurs de MAV hépatiques sévères symptomatiques, la thérapie médicale conventionnelle est préconisée. Pour chacune des complications possibles (insuffisance cardiaque, hypertension portale).

La transplantation hépatique a été jusqu'à ces dernières années le seul traitement curatif et elle est proposée en cas de nécrose biliaire ou symptômes réfractaires au traitement médical [4];[99].

- Atteinte digestive :

En cas de saignements récurrents des télangiectasies gastro intestinales, un traitement endoscopique par coagulation au laser Argon est préconisé et nécessite en général plusieurs séances [99].

Les moyens thérapeutiques sont l'œstrogénothérapie, l'électrocoagulation ou la photocoagulation au laser et la chirurgie. L'hormonothérapie n'est pas dénuée d'effets secondaires et la seule étude randomisée dans la MRO montrant un effet bénéfique des œstrogènes porte sur un tout petit effectif [104].

La plupart des auteurs sont d'accord pour ne pas extrapoler à la MRO les études testant l'hormonothérapie dans d'autres formes d'angiodysplasies intestinales de physiopathologie probablement très différente [4].

Les limites de la photocoagulation sont l'extension des lésions et la récurrence à moyen terme.

• Atteinte cardiaque :

Du point de vue thérapeutique, la restriction sodée, l'administration de diurétiques et la correction de l'anémie ainsi que d'une éventuelle fibrillation auriculaire sont recommandées.

La prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de bêtabloquants doit également être envisagée.

La réversibilité complète ou partielle a été rapportée par diminution des shunts hépatiques (traitement par bévacizumab ou transplantation hépatique) [104].

• L'hypertension artérielle pulmonaire :

Le traitement des HTAP associée à la MRO comporte, en dehors des traitements classiques de l'insuffisance cardiaque et la correction de l'anémie, des prises en charge spécifiques.

La transplantation hépatique a été pendant de nombreuses années le traitement des patients symptomatiques avec une insuffisance cardiaque à haut débit liée à des MAV hépatiques sévères [104].

Néanmoins, les patients avec une HTP ou une insuffisance cardiaque droite sévère ne sont pas éligibles à la transplantation.

Les risques liés à la chirurgie et les complications liées à l'utilisation prolongée de traitements immunosuppresseurs sont également des facteurs limitants.

• Atteinte cérébrale :

Le traitement des MAV cérébrales est un sujet encore controversé et nécessite une prise en charge très expérimentée.

Pour le traitement des MAV cérébrales, les interventions à disposition sont l'embolisation artérielle, la microchirurgie et la radiothérapie stéréotaxique, utilisées seules ou en association.

➤ Selon la localisation les principales indications thérapeutiques sont les suivantes :

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

*HTAP, hypertension artérielle pulmonaire.*

**Figure 42:** manifestations viscérales Rendu –Osler, présentation et traitement [107].

#### **X.4. Traitement adjuvant :**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables.

L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

Cette ETP concerne les différents organes impliqués dans la maladie :

- Au plan ORL, il est demandé au patient de faire une humidification nasale pluriquotidienne avec du sérum physiologique et une humidification nocturne grâce à la mise en place de pommade le soir. Il devra également noter ses épistaxis sur des grilles prévues à cet effet afin de pouvoir évaluer l'efficacité des traitements proposés.
- Au plan pulmonaire, les patients sont informés de l'intérêt d'une antibioprophylaxie systématique en cas d'affection de type endocardite infectieuse, en cas de soins dentaires ou encore de chirurgie, et de la contre-indication à la pratique de la plongée sous marine;
- Au plan hépatique, la présence de MAV hépatiques contre-indique tout geste invasif ;
- Au plan génétique, les patients sont informés lors de la consultation de l'intérêt d'informer les autres membres de la famille qui pourraient être concernés par la maladie de Rendu-Osler.

- Concernant l'usage des anticoagulants, la contre indication est relative et adaptée à la tolérance du patient ;
- L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient de :
- Comprendre la maladie de Rendu-Osler, les traitements qui permettent d'en éviter les complications ainsi que les précautions à prendre ;
- Soulager les symptômes ;
- Prendre en compte les résultats d'une auto surveillance des épistaxis ;
- Prévenir des complications évitables ;
- Réaliser des gestes techniques et des soins (humidification nasale, compression nasale...);
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, de ses traitements et de ses répercussions.

## XI. EVOLUTION - PRONOSTIC :

### XI. 1. Evolution :

La HHT est une maladie évolutive, En règle générale, les patients ont une espérance de vie normale mais celle-ci dépend fortement des complications viscérales.

Quelques cas de mortalité pendant la grossesse ont été rapportés chez des patientes non dépistées pour les fistules artério-veineuses pulmonaires.

Des complications peuvent survenir et imposent une surveillance régulière :

|                      |   |
|----------------------|---|
| MAV pulmonaires      | Abcès cérébraux, accidents infectieux transitoires, hypoxie chronique, rupture hémorragique |
| MAV cérébro-spinales | Compression, hémorragies  |
| MAV hépatiques       | Angiocolite obstructive, Hypertension portale ou pulmonaire                                 |
| MAV digestives       | Anémie chronique  |

**Tableau 8** : les principales complications des MAV rencontrées dans la maladie de Rendu-Osler-Weber.

#### ➤ Les complications des anomalies vasculaires pulmonaires :

Les fistules artério-veineuses pulmonaires sont à l'origine de complications neurologiques notamment :

#### ❖ **L'accident vasculaire cérébral :**

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont en relation directe avec une fistule artérioveineuse pulmonaire.

En effet 20 à 30 % des patients atteints de la MRO présentent une fistule artérioveineuse pulmonaire [110], là encore beaucoup plus fréquente dans la forme HHT1.

Un quart à un tiers de ces fistules ont des conséquences cérébrales (22,6 % dans la série de Maher [110]).

Les mécanismes incriminés sont de trois types :

- La polyglobulie secondaire à l'hypoxémie due au shunt artérioveineux avec hyperviscosité sanguine.
- l'embolie gazeuse associée à une hémoptysie par communication entre les voies aériennes et la circulation pulmonaire.
- une embolisation paradoxale au travers de la fistule artérioveineuse pulmonaire [110].

❖ **L'abcès cérébral :**

En effet une manifestation classique de l'atteinte pulmonaire est l'abcès cérébral (embolie septique due au shunt du « filtre capillaire » pulmonaire) [104].

Dont le mécanisme retenu est l'embolie paradoxale [99].

L'origine de l'infection est souvent inconnue même si la sphère buccodentaire est une porte d'entrée classique [104].

5 à 9 % des patients atteints de la MRO présentent au moins un abcès cérébral [110].

Ces abcès sont en rapport avec des germes habituellement banals et ont une expression clinique et une imagerie tout à fait semblable à celle des autres abcès quelle qu'en soit l'origine.

Ils compliquent l'évolution de la maladie mais peuvent être révélateurs.

Le tableau clinique associe à des degrés divers confusion, céphalées, convulsions, troubles visuels, fièvre, l'hyperleucocytose et la positivité des hémocultures.

Le traitement repose sur le drainage chirurgical qui trouve un pus, en règle polymicrobien, et sur une antibiothérapie associant usuellement une céphalosporine de troisième génération au métronidazole [106].

Afin de prévenir la survenue d'abcès cérébraux, les patients porteurs de MAVP doivent recevoir une antibioprophylaxie entourant les gestes susceptibles d'entraîner une bactériémie [107].

➤ **Les complications des MAV cérébrales et spinales :**

Les risques de l'évolution naturelle sont diversement appréciés. En dehors des hémorragies envisagées plus haut, le mode de révélation est habituel : épilepsie, céphalées...

Au niveau médullaire, les malformations vasculaires sont plutôt des macro fistules artério-veineuses responsables d'hémorragies ou de compression médullaire [110].

➤ **Les complications des MAVs hépatiques :**

❖ **L'Hypertension artérielle pulmonaire :**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est très rare au cours de la MRO.

Elle peut résulter d'une augmentation importante du débit cardiaque du fait de fistules artérioveineuses systémiques ou survenir isolément, de façon similaire à l'HTAP idiopathique.

❖ **HTAP par hyper débit :**

Lorsque le débit du shunt gauche-droit est élevé, il entraîne une insuffisance cardiaque à haut débit et une HTAP passive.

Le retentissement hémodynamique des fistules hépatiques est évalué par un cathétérisme cardiaque droit avec mesure du débit cardiaque et des pressions droites couplée à une oxymétrie étagée pour la quantification du shunt [107].

La prise en charge thérapeutique, difficile, repose sur la correction de l'hyper débit cardiaque par embolisation ou ligature des artères hépatiques alimentant les fistules, ou plus rarement la transplantation hépatique [107].

❖ **HTAP de type idiopathique :**

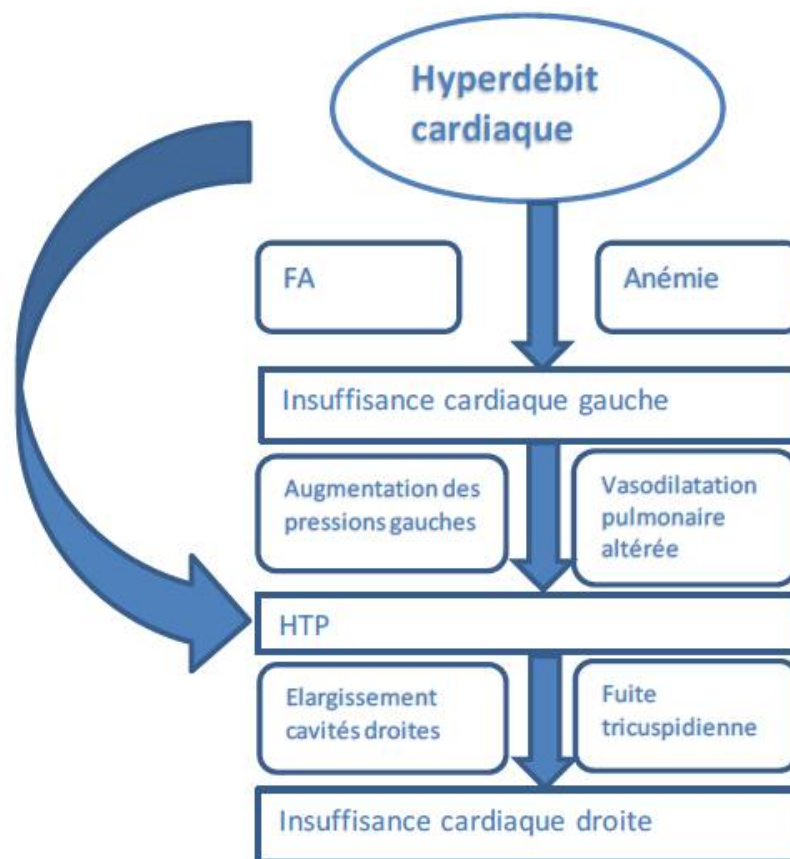
L'HTAP idiopathique et la MRO ont en commun des mutations de gènes codant pour des protéines appartenant à la superfamille du TGF, notamment impliqué dans l'angiogenèse par l'intermédiaire du VEGF (vascular endothelial growth factor) [107].

En effet, une HTAP cliniquement et histologiquement identique à la forme idiopathique de la maladie peut s'associer de façon exceptionnelle à la MRO.

Les mutations décrites chez les patients présentant à la fois une MRO et une HTAP portent en majorité sur le gène *ACVRL1* [107].

Il est probable que l'HTAP associée à la MRO est multifactorielle, dépendant à la fois de facteurs génétiques et environnementaux encore mal identifiés [107].

Il faut signaler qu'une HTAP peut apparaître ou s'aggraver à l'occasion de la vaso-occlusion des MAVP [107].



**Figure 43:** Physiopathologie de l'HTAP. FA : fibrillation auriculaire ;  
HTP : hypertension pulmonaire [136].

### ❖ **L'insuffisance cardiaque :**

L'insuffisance cardiaque à haut débit constitue la complication la plus fréquente 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'abcès hépatique :**

D'après une étude de cohorte du centre de référence lyonnais, cette maladie serait associée à une infection grave dans 13,6% (contre 0,03 à 0,24% dans la population générale) [137].

Les abcès hépatiques sont peu décrits (environ 7,4% des infections tous sites confondus).

Les microorganismes retrouvés sont le plus souvent *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* et des bactéries anaérobies [137].

Pour ce qui est de la dissémination hépatique, celle-ci est le plus souvent associée à des anomalies vasculaires du foie telles que des shunts artério-porte et des hyperartérialisation des artères hépatiques.

Dans ce contexte, il semble particulièrement important de prévenir les phases septicémiques par l'éradication des foyers infectieux, mais aussi par une antibioprophylaxie équivalente à celle pratiquée en cas de valvulopathie, même en l'absence de telle pathologie [137].



**Figure 44 :** Abscès hépatique (4 cm) du segment IV [137].

➤ **Les complications des MAVS digestives :**

Peuvent être révélatrices ou dans le cadre de MAV déjà connues notamment :

- l'hémorragie digestive à type d'hématémèse ou de méléna.
- Une anémie ferriprive traduisant une spoliation sanguine chronique.

Les formes rares et particulières liées aux mutations du gène SMAD4 associent un tableau de maladie de Rendu-Osler et de polypose juvénile et/ou prédisposition aux cancers digestifs.

Dans ces cas, la surveillance de l'endoscopie digestive est recommandée tous les 2 ans à partir de l'âge de 15 ans.

➤ **Les complications ostéo-articulaires :**

Le mécanisme évoqué dans la survenue de ces lésions est la présence de fistules artérioveineuses pulmonaires, facilitant le passage de germes du sang veineux vers la circulation artérielle.

De même, Desproges-Gotteron et al [138] ont publié une arthrite purulente d'un genou lors d'une angiomatose de Rendu Osler. Bien que l'observation soit discutable (présence d'autres points d'appels infectieux), les auteurs insistent sur le rôle potentiel des malformations artérioveineuses dans la survenue de cette infection.

Plus récemment, Russi et al [138] ont décrit le cas d'un patient âgé de 50 ans, porteur de la MRO, ayant présenté de multiples embolies pulmonaires septiques dont la porte d'entrée présumée est une vascularite bactérienne gingivale (non prouvée histologiquement cependant).

Quelques cas caractérisés par l'association d'une spondylodiscite infectieuse (sans porte d'entrée évidente) à la maladie de Rendu-Osler, dont nous citons notre patiente 2, suggère que cette dernière puisse avoir un rôle dans la survenue de cette infection.

La chronologie des événements permet de suspecter fortement que ces malformations ORL (notamment nasales) constituent la porte d'entrée de l'infection. En outre, la présence d'une fistule artérioveineuse pulmonaire, constituant un shunt, a pu favoriser la dissémination de l'infection

## **XI. 2. Pronostic :**

Il est difficile d'établir des généralités sur le pronostic, étant donné l'expressivité extrêmement variable de la maladie d'un individu à l'autre, y compris les formes familiales au sein de la même famille.

Tous les signes de la maladie peuvent survenir indépendamment de la mutation sous-jacente. Il existe néanmoins des différences dans la prévalence de malformations artério-veineuses entre MRO type 1 et MRO type 2.

Dans la MRO type 1 (*ENG*), les épistaxis sont plus précoces et les MAV pulmonaires non seulement plus précoces mais aussi plus nombreuses et les patients présentent une fréquence augmentée de MAV cérébrales.

Dans la MRO type 2 (*ACVRL1*), les MAV hépatiques surviennent plus fréquemment et ont un risque plus élevé de devenir symptomatiques au cours du temps.

Le génotype ne permet toutefois pas de prévoir les différentes manifestations cliniques de la maladie et n'influence pas la prise en charge.

De plus, au sein d'une famille porteuse d'une mutation spécifique, les manifestations cliniques peuvent être très différentes d'un individu à l'autre.

En ce qui concerne les mutations de *MADH4*, un suivi particulier est préconisé en raison du risque augmenté de cancer digestif.

➤ **L'atteinte pulmonaire :**

L'évolution spontanée se fait vers le décès dans 4 % à 40 % des cas selon des séries historiques de patients symptomatiques [99] ; [104], ce qui justifie le traitement endo vasculaire des MAVP dont l'artère nourricière est de diamètre supérieur à 3 mm [104].

L'embolisation par ballon ou *coil* peut se compliquer de douleur, parfois d'hémoptysie, d'épanchement pleural (10 %), d'embolie paradoxale (3 %), d'embolie gazeuse.

Le risque de récurrence (10 %) et de développement de nouvelles lésions par fermeture d'un shunt à basse pression nécessite un suivi régulier [104].

➤ **L'atteinte cérébrale :**

Les malformations vasculaires cérébrales (MAVC) existent chez environ 20 % des patients [110].

Le risque hémorragique des anomalies vasculaires cérébrales semblerait inférieur aux 2 % à 3 % /an retenus dans les formes non syndromiques [110].

Les complications cérébrales rendraient compte de 10 % de la mortalité dans la MRO et la mortalité retenue dans la littérature médicale pour les seuls abcès cérébraux est de 40 %.

➤ **L'atteinte digestive :**

La mortalité liée à l'atteinte digestive serait d'environ 2 % [104].

## **XII. DEPISTAGE:**

L'enquête familiale doit être effectuée de façon systématique.

En effet, lorsque le diagnostic est posé chez un patient, il existe certainement d'autres membres de sa famille ayant la même maladie.

En cas de présence de terrain familial de la téléangiectasie héréditaire hémorragique, le dépistage chez les enfants peut se faire à partir de 5 ans par la réalisation de radiographies du thorax de face et de profil pour limiter l'irradiation.

Le dépistage des enfants reste un sujet de controverse : il doit être discuté avec les parents et faire l'objet d'une consultation de génétique.

L'analyse génétique permet de rassurer et d'éviter une surveillance inutile chez les non-porteurs de la mutation, et d'appliquer un suivi adéquat chez les individus atteints.

Toutefois, ce dépistage n'est pas recommandé en l'absence de suspicion clinique.

Si ces radiographies standards s'avèrent pathologiques, un scanner thoracique sans injection permettra de compléter le bilan lésionnel

Par ailleurs, le dépistage avant toute première grossesse est fortement recommandé.

Le dépistage des MAV hépatiques est effectué par une échographie-doppler hépatique avec étude vasculaire. Un scanner abdominal ou une IRM peuvent compléter le bilan et permettre l'identification précise des anomalies vasculaires.

Le dépistage et le suivi des MAV pulmonaires et hépatiques (voire cérébrales) sont des éléments essentiels de la prévention des complications de la maladie de ROW.



La maladie de Rendu-Osler (MRO) ou *Télangiectasie Hémorragique*

*Héréditaire*(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-angioectasie).

La maladie de Rendu-Osler (MRO) se caractérise par des épistaxis spontanées, des télangiectasies cutanées siégeant typiquement aux extrémités des doigts, à la lèvre inférieure et à la cavité buccale et des angiodysplasies muqueuses (digestives), ainsi que des malformations artérioveineuses viscérales touchant divers organes (poumon, foie, tube digestif, cerveau).

Les critères de Curaçao permettent de poser un diagnostic clinique de MRO.

Une analyse génétique permet de confirmer le diagnostic

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 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 artérioveineuses viscérales et des mesures symptomatiques

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



# RESUME

**Titre :** La Maladie de Rendu-Osler –Weber : à propos de trois cas.

**Auteur :** SARA ABDOU.

**Mots clés :** Maladie de Rendu-Osler-Weber, Angiodysplasie, Epistaxis, Bévacizumab.

La maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire (HHT) est une maladie autosomique dominante touchant une personne sur 6000 à 8000.

Les trois gènes identifiés : ENG, ACVRL1, MADH4, codent pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation du TGF $\beta$ , à l'origine d'une hyper prolifération endothéliale.

Cette étude observationnelle avec revue de la littérature commente trois observations de HHT colligées au service de Médecine Interne de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

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

Les complications des malformations vasculaires sont hémorragiques, tandis que les manifestations viscérales sont liées à la présence de fistules artérioveineuses.

La prise en charge des patients repose sur le dépistage des malformations vasculaires, et les mesures symptomatiques, néanmoins le caractère angiogénique de la maladie offre une possibilité thérapeutique intéressante par le recours aux modulateurs de l'angiogénèse.

## SUMMARY

**Title:** Weber -Osler-Rendu Disease.

**Author:** SARA ABDOU.

**Key words:** Weber –Osler-Rendu Disease, Angiodysplasia, Nosebleeds, Bevacizumab.

Rendu –Osler syndrome or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) , is an autosomal predominant disorder affecting one person of 6000.

Three genes were identified: ENG, ACVRL1, and MADH4 which code for proteins involved in the TGF $\beta$  signaling pathway causing endothelial hyper proliferation.

This observational search, with revue of literature, comments on three observations of HHT from the service of Internal Medicine of military hospital Mohamed V at Rabat.

The symptoms are: recurrent Nosebleeds, Telangiectasia, and visceral arteriovenous malformations.

The complications of vascular malformations are hemorrhagic, while visceral manifestations are related to arteriovenous fistula.

Patients management is based on malformation's detection, and symptomatic treatment, however therapeutic modulation of angiogenesis may be an effective therapy.

## ملخص

**العنوان:** مرض متلازمة أوسلر ويبر روندو.

**من طرف:** سارة عبدو .

**الكلمات الأساسية:** مرض أوسلر ويبر روندو، الرعاف، توسع الشعيرات الدموية، بيفاسيزوماب.

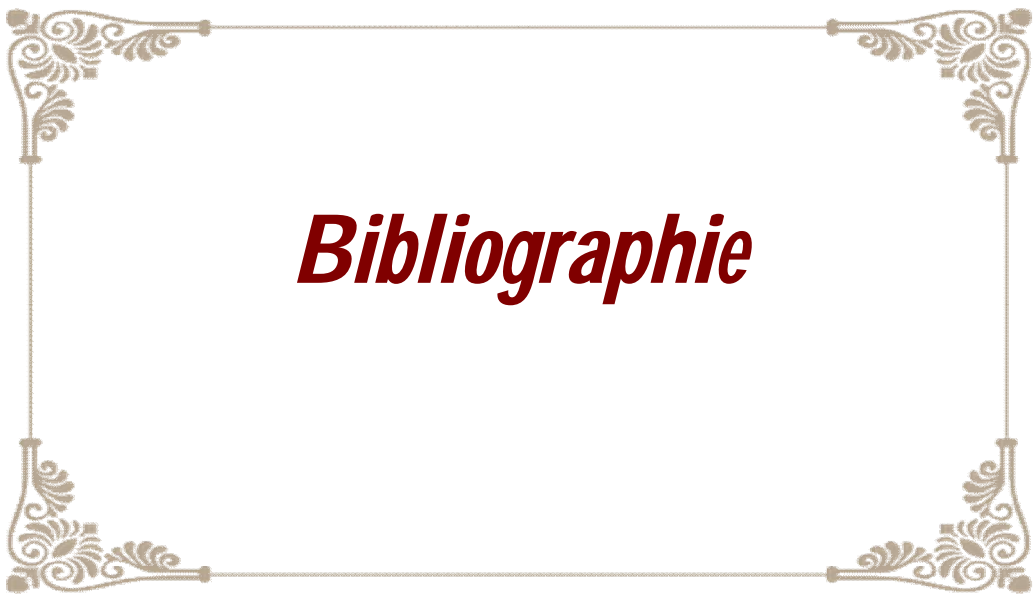
متلازمة أوسلر ويبر روندو، أو مرض توسع الشعيرات النزفي الوراثي هو اضطراب جيني لا جنسي سائد، يحدث بنسبة واحد لكل 6000 شخص.

ثلاث جينات تم الكشف عنها والتي ترمز للبروتينات المتدخلة في مسار اشارة عامل نمو الأنسجة، اذ ينجم عن هاته الطفرات تكون خلايا بطانية غير طبيعية .

هذه الدراسة القائمة على الملاحظة مع مراجعة للأدبيات، شملت ثلاث حالات تم تشخيصها بمصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

الأعراض تتمثل في الرعاف المتكرر، توسع الشعيرات الدموية للجلد و الأغشية المخاطية و التشوهات الشريانية الوريدية، التي قد تؤدي الى مضاعفات في غياب الكشف عنها.

تقتصر العناية بالمرضى حاليا على تشخيص التشوهات و علاج الأعراض، كما أن نوعية المتلازمة توفر امكانية استعمال أدوية كبح نمو الشعيرات الدموية الغير الطبيعية.



***Bibliographie***

- [1] Plauchu H, Brunet G, Bideau A, Robert JM. La maladie de Rendu-Osler. *Concours Medical* 1992 ; 114 : 2469- 76.
- [2] Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989 ; 32 : 291-7.
- [3] 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.
- [4] Duffau P, Lazarro E, Viillard J-F. Maladie de Rendu-Osler. *La Revue de Médecine Interne*. 1 janv 2014;35(1):21 -7.
- [5] Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet*, 2003, 362, 1490-4.
- [6] Babington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet*, 1865, II , 362-3.
- [7] Anonymous. Royal medical and chirurgial society. *Lancet* , 1876, II , 856.
- [8] RENDU M. Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Lancette Française. Gaz. Hop. Civils et Militaires*, 1896, 69, 1322-3.

- [9] Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. Johns Hopkins Hosp. Bull, 1901, 128,333-7.
- [10] Osler W. On multiple hereditary telangiectases with recurring haemorrhages. QJM , 1907, 1 , 53-8.
- [11] Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. Lancet, 1907, II , 160-2.
- [12] Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). Bull. Johns Hopkins Hosp., 1909, 20, 63-73.
- [13] WOLKENSTEIN P Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville 7ème congrès de Médecine Fœtale 2002.
- [14] Pepper MS. Angiogenèse et morphogenèse de l'arbre vasculaire: de la biologie cellulaire à la clinique. médecine/sciences. 2000;16:1378-86.
- [15] Sewduth R, Santoro MM. "Decoding" angiogenesis: new facets controlling endothelial cell behavior. Front Physiol. 21 juill 2016;7:306.
- [16] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care. 2005;9 (Suppl 4):S13-9.
- [17] Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. Circ Res. 8 janv 2016;118(1):157-72.

- [18] Kjeldsen AD , Kjeldsen J. (2000). "Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia." *Am J Gastroenterol* 95(2): 415-8.
- [19] Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, Dumortier J, Saurin JC, Finet G, et al. (2010). "Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study." *Liver Transpl* 16(3): 340-7.
- [20] Cottin V, Blanchet AS, Cordier JF. (2006). "[Pulmonary manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia]." *Rev Mal Respir* 23 Suppl 2: 4S53-4S66.
- [21] Post MC, Letteboer TG, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJ.. (2005). A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine, *American College of Chest Physicians*. 128: 2485-2489.
- [22] Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI (1995) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 333:918–924.
- [23] Papetti M, Herman IM. (2002). Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis, *Am Physiological Soc*. 282: C947-C970.
- [24] Van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C et al. (1997). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium, *Am Heart Assoc*. 95: 1030-1037.

- [25] Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C et al. (1997). Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis, American Association for the Advancement of Science. 277: 55-60.
- [26] Benjamin IJ , McMillan DR . (1998). Stress (heat shock) proteins molecular chaperones in cardiovascular biology and disease, Am Heart Assoc. 83: 117-132.
- [27] Eliceiri BP, Paul R, Schwartzberg PL, Hood JD, Leng J, Cheresh DA. (1999). Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability, Elsevier. 4: 915-924.
- [28] Chang C, Werb Z (2001). The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis, Elsevier. 11: S37-S43.
- [29] Van Hinsbergh VW, Engelse MA, Quax PH. (2006). Pericellular proteases in angiogenesis and vasculogenesis, Am Heart Assoc. 26: 716-728.
- [30] Van Hinsbergh VW, Koolwijk P. (2007). Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead, Oxford University Press.
- [31] Brooks PC. (1996). Role of integrins in angiogenesis, Elsevier. 32: 2423-2429.
- [32] William G. Stetler-Stevenson (1999). Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention, American Society for Clinical Investigation. 103: 1237.

- [33] Gerhardt H , Betsholtz C (2003). Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis, Springer. 314: 15-23.
- [34] Eliceiri BP , Cheresh DA (1998). The role of alphav integrins during angiogenesis, The Feinstein Institute for Medical Research. 4: 741.
- [35] Brooks PC, Clark RA , Cheresh DA. (1994). Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis, American Association for the Advancement of Science. 264: 569-571.
- [36] Senger DR, Claffey KP, Benes JE, Perruzzi CA, Sergiou AP, Detmar M. (1997). Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through alpha1 beta 1 and alpha2 beta 1 integrins, National Acad Sciences. 94: 13612-13617.
- [37] Kim I, Kim HG, Moon SO, Chae SW, So JN, Koh KN et al. (2000). Angiopoietin-1 induces endothelial cell sprouting through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion, Am Heart Assoc. 86: 952-959.
- [38] Ruhrberg C, Gerhardt H, Golding M, Watson R, Ioannidou S, Fujisawa H, et al. (2002). Spatially restricted patterning cues provided by heparinbinding VEGF-A control blood vessel branching morphogenesis, Cold Spring Harbor Lab. 16:2684-2698.
- [39] Mazzone M, Dettori D, de Oliveira RL, Loges S, Schmidt T, Jonckx B et al. (2009). Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization, Elsevier. 136: 839-851.

- [40] Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, Wolburg-Buchholz K, Fujiwara Y, Gendron-Maguire M et al. (1995). Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation, Nature Publishing Group. 376: 70-74.
- [41] Suri C, McClain J, Thurston G, McDonald DM, Zhou H, Oldmixon EH et al. (1998). Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1, American Association for the Advancement of Science. 282: 468-471.
- [42] Hellström M, Kalén M, Lindahl P, Abramsson A, Betsholtz C. (1999). Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse, The Company of Biologists Limited. 126: 3047-3055.
- [43] Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, et al. (2001). Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis, Rockefeller Univ Press. 153: 543-554.
- [44] Hirschi KK, Rohovsky SA, D'Amore PA., et al. (1998). PDGF, TGF- $\beta$ , and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate, Rockefeller Univ Press. 141: 805-814.
- [45] Darland, Diane C, D'Amore PA (2001). Cell cell interactions in vascular development, Elsevier. 52: 107-149.

- [46] Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost.* 1 juill 2010;8(7):1447-56.
- [47] Abdalla SA, Letarte M (2006). "Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease." *J Med Genet* 43(2): 97-110.
- [48] Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Clin Cases WJCC.* 16 avr 2015; 3(4):330-7.
- [49] Hanks JE, Hunter D, Goding GS, Boyer HC. Complications from office sclerotherapy for epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT or Osler-Weber-Rendu): In-office sclerotherapy for epistaxis in HHT. *Int Forum Allergy Rhinol.* mai 2014;4(5):422-7.
- [50] Cole, Begbie, Wallace, Shovlin. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet.* 2005;42:577-82.
- [51] Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 1 oct 2005;258(4):349-55.
- [52] Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H (2010). "[Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]." *Med Sci (Paris)* 26(10): 855-60.

- [53] Botella LM, Sánchez-Elsner T, Sanz-Rodríguez F, Kojima S, Shimada J, Guerrero-Esteo M, et al. (2002). Transcriptional activation of endoglin and transforming growth factor- $\beta$  signaling components by cooperative interaction between Sp1 and KLF6: their potential role in the response to vascular injury, *Am Soc Hematology*. 100: 4001-4010.
- [54] Docherty NG, López-Novoa JM, Arevalo M, Düwel A, Rodríguez-Peña A, Pérez-Barriocanal F et al. (2006). "Endoglin regulates renal ischaemia-reperfusion injury." *Nephrol Dial Transplant* 21(8): 2106-19.
- [55] Sánchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Langa C, Bernabéu C (2002). Endoglin expression is regulated by transcriptional cooperation between the hypoxia and transforming growth factor- $\beta$  pathways, *ASBMB*. 277:43799-43808.
- [56] Gougos A, Letarte M (1988). "Biochemical characterization of the 44G4 antigen from the HOON pre-B leukemic cell line." *J Immunol* 141(6): 1934-40.
- [57] Mahmoud M, Allinson KR, Zhai Z, Oakenfull R, Ghandi P, Adams RH, et al. (2010). "Pathogenesis of arteriovenous malformations in the absence of endoglin." *Circ Res* 106(8): 1425-33.
- [58] Park SO, Wankhede M, Lee YJ, Choi EJ, Fliess N, Choe SW et al. (2009). "Real-time imaging of de novo arteriovenous malformation in a mouse model of hereditary hemorrhagic telangiectasia." *J Clin Invest* 119(11): 3487-96.

- [59] Shovlin CL. (2010). Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment, Elsevier. 24: 203-219.
- [60] Pece N, Vera S, Cymerman U, White RI Jr, Wrana JL, Letarte M (1997). Mutant endoglin in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 is transiently expressed intracellularly and is not a dominant negative, American Society for Clinical Investigation. 100: 2568.
- [61] Pece-Barbara N, Cymerman C, Vera S, Marchuk DA, Letarte M. (1999). Expression analysis of four endoglin missense mutations suggests that haploinsufficiency is the predominant mechanism for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1, Oxford Univ Press. 8: 2171-2181.
- [62] Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, Bourdeau A, White RI, Jr, Dunn J, Letarte M. (2000). "Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin." *Pediatr Res* 47(1): 24-35.
- [63] Paquet ME, Pece-Barbara N, Vera S, Cymerman U, Karabegovic A, Shovlin C, Letarte M (2001). Analysis of several endoglin mutants reveals no endogenous mature or secreted protein capable of interfering with normal endogline function, Oxford Univ Press. 10: 1347-1357.
- [64] Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, Meschino W, McKinnon WC, Guttmacher AE et al. (2000). Endoglin expression is reduced in normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1, Elsevier. 156: 911-923.

- [65] Sanz-Rodriguez F, Guerrero-Esteo M, Botella LM, Banville D, Vary CPH, Bernabéu C. (2004). Endoglin regulates cytoskeletal organization through binding to ZRP-1, a member of the Lim family of proteins, *ASBMB*. 279: 32858-32868.
- [66] Fontalba A, Fernandez LA, García-Alegria E, Albiñana V, Garrido-Martin EM, Blanco FJ, et al. (2006). "Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1." *Hum Mutat* 27(3): 295.
- [67] Gallione CJ, Klaus DJ, Yeh EY, Stenzel TT, Xue Y, Anthony KB, et al. (1998). "Mutation and expression analysis of the endoglin gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia reveals null alleles." *Hum Mutat* 11(4): 286-94.
- [68] Fernández-Ruiz E, St-Jacques S, Bellón T, Letarte M, Bernabéu C] . (1993). "Assignment of the human endoglin gene (END) to 9q34-->qter." *Cytogenet Cell Genet* 64(3-4): 204-7.
- [69] McAllister KA, Lennon F, Bowles-Biesecker B, McKinnon WC, Helmbold EA, Markel DS, Jackson CE, et al. (1994). "Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: possible correlation with clinical phenotype." *J Med Genet* 31(12): 927-32.
- [70] Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, McAllister KA, Warner JP, Helmbold EA, et al. (1995). "A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12." *Genome Res* 5(1): 21-8.

- [71] Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al. (1996). "Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2." *Nat Genet* 13(2): 189-95.
- [72] Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. (2004). "A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4)." *Lancet* 363(9412): 852-9.
- [73] Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. (2005). "A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5." *J Med Genet* 42(7): 577-82.
- [74] Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, et al. (2006). "A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7." *Am J Med Genet A* 140(20): 2155-62.
- [75] Gougos A, Letarte M. (1990). "Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells." *J Biol Chem* 265(15): 8361-4.
- [76] Pfarr N, Fischer C, Ehlken N, Becker-Grünig T, López-González V, Gorenflo M et al. (2013). Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. 14.
- [77] Llorca O., Trujillo A., Blanco F.J., Bernabeu C. (2007). "Structural model of human endoglin, a transmembrane receptor responsible for hereditary hemorrhagic telangiectasia." *J Mol Biol* 365(3): 694-705.

- [78] Guerrero-Esteo M , Sanchez-Elsner T, Letamendia A, Bernabeu C. (2002). "Extracellular and cytoplasmic domains of endoglin interact with the transforming growth factor-beta receptors I and II." *J Biol Chem* 277(32): 29197-209.
- [79] Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. (1999). "A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia." *J Clin Invest* 104(10): 1343-51.
- [80] Arthur HM, Ure J, Smith AJ, Renforth G, Wilson DI, Torsney E, et al. (2000). Endoglin, an ancillary TGF $\beta$  receptor, is required for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development, Elsevier. 217: 42-53.
- [81] Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, et al. (1999). "Defective angiogenesis in mice lacking endoglin." *Science* 284(5419): 1534-7.
- [82] Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M., Dumont, et al. (1999). "A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia." *J Clin Invest* 104(10): 1343-51.
- [83] Ricard N, Bidart M, Mallet C, Lesca G, Giraud S, Prudent R, et al. (2010). Functional analysis of the BMP9 response of ALK1 mutants from HHT2 patients: a diagnostic tool for novel ACVRL1 mutations, *Am Soc Hematology*. 116:1604-1612.
- [84] Panchenko MP, Williams MC, Brody JS, Yu Q. (1996). "Type I receptor serine-threonine kinase preferentially expressed in pulmonary blood vessels." *Am J Physiol* 270(4 Pt 1): L547-58.

- [85] Mahmoud M, Upton PD, Arthur HM. (2011). Angiogenesis regulation by TGFbeta signalling: clues from an inherited vascular disease. 39: 1659-1666.
- [86] Urness LD , Sorensen LK , Li DY. (2000). Arteriovenous malformations in mice lacking activin receptor-like kinase-1, Nature Publishing Group. 26: 328-331.
- [87] Oh SP, Seki T, Goss KA, Imamura T, Yi Y, Donahoe PK, et al. (2000). Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling in the regulation of angiogenesis, National Acad Sciences. 97: 2626-2631.
- [88] Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, Porteous ME, Oh SP, Hale LP et al. (2003). "A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2." Hum Mol Genet 12(5): 473-82.
- [89] Park SO, Lee YJ, Seki T, Hong KH, Fliess N, Jiang Z, et al. (2008). ALK5-and TGFBR2-independent role of ALK1 in the pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2, Am Soc Hematology. 111: 633-642.
- [90] Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Järvinen HJ, Sistonen Pet al. (1998). "A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1." Am J Hum Genet 62(5): 1129-36.
- [91] Shi Y, Wang YF, Jayaraman L, Yang H, Massagué J, Pavletich NP. (1998). "Crystal structure of a Smad MH1 domain bound to DNA: insights on DNA binding in TGF-beta signaling." Cell 94(5): 585-94.

- [92] Xiao Z, Latek R, Lodish HF.(2003). An extended bipartite nuclear localization signal in Smad4 is required for its nuclear import and transcriptional activity, Nature Publishing Group. 22: 1057-1069.
- [93] Makkar P , Metpally RP, Sangadala S, Reddy BV. (2009). Modeling and analysis of MH1 domain of Smads and their interaction with promoter DNA sequence motif, Elsevier. 27: 803-812.
- [94] Hampel H , Peltomaki P. (2000). "Hereditary colorectal cancer: risk assessment and management." Clin Genet 58(2): 89-97.
- [95] Hahn SA , Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, et al. (1996). Homozygous deletion map at 18q21. 1 in pancreatic cancer, AACR. 56: 490-494.
- [96] Zhang Y , Musci T, Derynck R. (1997). The tumor suppressor Smad4/DPC 4 as a central mediator of Smad function, Elsevier. 7: 270-276.
- [97] Chiao PJ, Hunt KK, Grau AM, Abramian A, Fleming J, Zhang W, et al. (1999). Tumor Suppressor Gene Smad4/DPC4, Its Downstream Target Genes, and Regulation of Cell Cycle, Wiley Online Library. 880: 31-37.
- [98] de Caestecker MP , Piek E, Roberts AB. (2000). "Role of transforming growth factor-beta signaling in cancer." J Natl Cancer Inst 92(17): 1388-402.

- [99] Frigerio C., Aebischer N , Baud D , Bonafe L , Fellmanne F , Ikonomidis C ,et al (2016). Maladie de Rendu-Osler Manifestations cliniques et prise en charge multidisciplinaire Revue medicale suisse, 12 (517) pp. 896-901.
- [100] Plauchu H, Bideau A, Revol L, Robert JM. (1978). Etude généalogique de la maladie de Rendu-Osler dans une population rurale (ou «Quand un Haut-Jurassien saigne du nez»). 36: 1223-9.
- [101] Bideau A, Plauchu H, Jacquard A, Robert JM, Desjardins B. et al. (1980). "[Genetic aspects of Rendu-Osler disease in Haut-Jura:convergence of methodological approaches of historic demography and medical genetics]." J Genet Hum 28(2): 127-47.
- [102] Plauchu H , Dupuis-Girod S. (2009). "[Hereditary hemorrhagic telangiectasia]." Rev Prat 59(7): 899-903.
- [103] Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J (1989). "Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence." Popul 44(1): 3-22.
- [104] Boehlen F, Landis BN, Spahr L,Hachulla AL,Ranza E,Nouspiké T .(2016) . Maladie de Rendu-Osler-Weber : importance d'une prise en charge multidisciplinaire, Revue medicale suisse, volume 12. 1056-1062.
- [105] Chami B, Cherkaoui A, Sahnoun I, Wady WE. La maladie de Rendu-Osler : manifestations bucco-faciales et attitude thérapeutique en odontologie. Med Buccale Chir Buccale. 2006;12(4):213-9.

- [106] Kaminsky P, Pruna L. MALADIE DE RENDU-OSLER (cité 1 juill 2018) Centre de Compétence pour la Maladie de Rendu-Osler, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Médecine Interne orientée vers les Maladies Orphelines et Systémiques, 54511 Vandoeuvre Cedex, France ;17188161.
- [107] Cottin V, Blanchet AS, Cordier JF. Manifestations vasculaires pulmonaires de la maladie de Rendu-Osler: Dépistage, diagnostic et traitement. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 avr 2006;23(2, Supplement 1):53;66.
- [108] Bachmeyer C, Hervio P, Cabannes A, Carette MF, Khalil A. (2010). Atteinte hépatique au cours de la maladie de Rendu-Osler. *Volume 39, n° 7-8 pages 851-852*.
- [109] Lesur G. L'hépto-gastro-entérologue et la maladie de Rendu-Osler . Dossier : nouveaux espoirs thérapeutiques VEGF *Actu N° 17 • Janvier 2010*.
- [110] Bracard S, Schmitt E, Kremer S, Anxionnat R, Picard L. ( 2005). Neuroradiologie de la maladie de Rendu Osler *J. Neuroradiol.*, 2005, 32, 168-173.
- [111] Cottin V, Blanchet AS, Cordier JF. (2006). Manifestations vasculaires pulmonaires de la maladie de Rendu-Osler, *Revue des Maladies Respiratoires Vol 23, N° SUP2 - avril 2006 pp. 466-*
- [112] Plauchu H, Saurin J-C, Henry L, Ongolo-Zogo P, Dubreuil C, Truy E, et al. Maladie de Rendu Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire : complications et traitements. *Médecine thérapeutique*. 2 juin 1998;4(3):223 ;9.

- [113] Rein C, Créquy F, Sené T, Lidove O, Godot S , Ziza JM . (2017) La maladie de Rendu-Osler : un facteur de risque d'infection ostéoarticulaire à ne pas méconnaître *Revue du rhumatisme* 84 (2017) 248–251.
- [114] Marnas E, Kien-Wautot KV , Quere I, Laroche JP , Lorcerie B, Riviere S . La capillaroscopie dans la maladie de Rendu-Osler *Journal des Maladies Vasculaires* Volume 39, Issue 5, October 2014, Page 332.
- [115] Plauchu H, Dupuis-Girod S, Hittinger MC (2009). PNDS ALD 31 « Maladie de Rendu-Osler » HAS / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades Octobre 2009 .
- [116] Cézé N , Lecomte T, Watier H. (2009). Tumor angiogenesis inhibition by therapeutic monoclonal antibodies. 25: 1099-1104.
- [117] Flieger D, Hainke S, Fischbach W.(2006). Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab, *Springer*. 85: 631-632.
- [118] Bennesser Alaoui H, Lehraiki M, Hamaz S, El Attar N, Fakhreddine N , Serraj K. (2016). Bevacizumab : un nouveau succès dans la maladie de Rendu-Osler - *La Revue de Médecine Interne* Volume 36, Issue 9, September 2015, Pages 623-625.
- [119] Simonds J , Miller F, Mandel J, Davidson TM. (2009). The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Wiley Online Library*. 119: 988-992.

- [120] Davidson TM , Olitsky SE, Wei JL.. (2010). Hereditary hemorrhagic telangiectasia/avastin, Wiley Online Library. 120: 432-435.
- [121] Sadick H ,Sadick M, Hörmann K. (2008). Osler-Weber-Rendu syndrome (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and HamartoneoplasticbSyndromes, Springer: 311-321.
- [122] Sadick H, Naim R, Gössler U, Hörmann K, Riedel F. (2005). Angiogenesis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: VEGF165 plasma concentration in correlation to the VEGF expression and microvessel density, Spandidos Publications. 15: 15-19.
- [123] Bowcock SJ, Patrick HE. (2009). Lenalidomide to control gastrointestinal bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia: potential implications for angiodysplasias?, Wiley Online Library. 146: 220-222.
- [124] Tseng JE , Glisson BS, Khuri FR, Shin DM, Myers JN, El-Naggar AK et al. (2001). Phase II study of the antiangiogenesis agent thalidomide in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, Wiley Online Library. 92: 2364-2373.
- [125] Dahut WL , Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM et al. (2001). A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. Seminars in oncology, Elsevier. 28:62-66.
- [126] Kurstin R (2002). Using thalidomide in a patient with epithelioid leiomyosarcoma and Osler-Weber- Rendu disease. 16: 21-24.

- [127] Pérez-Encinas M , Rabuñal Martínez MJ, Bello López JL. (2002). Is thalidomide effective for the treatment of gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia, Ferrata Storti Foundation. 87: ELT34-ELT34.
- [128] Lebrin F , Srun S, Raymond K, Martin S, van den Brink S, Freitas C, et al. (2010). Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia, Nature Publishing Group. 16: 420-428.
- [129] Cunha SI, Pardali E, Thorikay M, Anderberg C, Hawinkels L, Goumans MJ, et al. (2010). Genetic and pharmacological targeting of activin receptor-like kinase 1 impairs tumor growth and angiogenesis, Rockefeller Univ Press. 207: 85-100.
- [130] Petrillo M, Scambia G, Ferrandina G. (2012). Novel targets for VEGF-independent anti-angiogenic drugs, Informa UK, Ltd. London. 21: 451-472.
- [131] Jin Y , Kaluza D , Jakobsson L. (2014). VEGF, Notch and TGF $\beta$ /BMPs in regulation of sprouting angiogenesis and vascular patterning. 42: 1576-1583.
- [132] Albiñana V , Recio-Poveda L, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella LM. (2012). Propranolol as antiangiogenic candidate for the therapy of hereditary haemorrhagic telangiectasia. 108: 41-53.
- [133] Albiñana V , Sanz-Rodríguez F, Recio-Poveda L, Bernabéu C, Botella LM.. (2011). Immunosuppressor FK506 increases endoglin and activin receptor-like kinase 1 expression and modulates transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling in endothelial cells, ASPET. 79: 833-843.

- [134] Albiñana V , Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella LM.. (2010). Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. 103: 525.
- [135] Robard L, Michel J, Escabasse VP, Bequignon E, Vérillaud B, Malard O, Crampette L. Recommandation de la SFORL (version courte). Prise en charge spécifique des épistaxis dans le cadre d'une maladie de Rendu-Osler. Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale. 1 févr 2017;134(1):34-8.
- [136] Revuz S (2015). Etude phénotypique et génotypique de l'hypertension pulmonaire associée à la maladie de Rendu-Osler. Corrélation à la survie. UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY. 2015. N°6876.
- [137] Bui E , Gorse A , Prelipcean V , Lionetto F , Forestier E , Camuset G , (2009).Maladie de Rendu-Osler et abcès hépatique Hereditary hemorrhagic telangiectasia and hepatic abscess. Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 42-44.
- [138] Blanco P, Schaeffer T, Baillet L, Lequen L, Bannwarth B, Dehais J.(1998).Angiomatose telangiectasique familiale de Rendu-Osler et spondylodiscite bacterienne La Revue de Médecine Interne Volume 19, Issue 12, December 1998, Pages 938-939.

# 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 بشري في .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 311

سنة : 2018

## متلازمة أوسلر-ويبر-روندو بصدد 03 حالات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

### من طرف

السيدة سارة عبدو

المزادة في 29 يونيو 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض أوسلر-ويبر-روندو؛ الرعاف؛ توسع الشعيرات الدموية؛ بيفاسيزوماب

### أعضاء لجنة التحكيم:

|      |  |
|------|--|
| رئيس | السيد علي أبو زهير<br>أستاذ في الطب الباطني                  |
| مشرف | السيد يوسف السكاش<br>أستاذ في الطب الباطني                   |
| عضو  | السيد حسن الصديق<br>أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي             |
| عضو  | السيدة سلوى أورابني<br>أستاذة في أمراض الأنف؛ الأذن والحنجرة |
| عضو  | السيدة وفاء عموري<br>أستاذة في الطب الباطني                  |