

## Liste des abréviations

ACVR1	Activin Receptor-Like Kinase 1 également appelé ALK1 Gène impliqué dans le sous-type HHT2
ALK1	Activin Receptor-Like Kinase 1 également appelé ACVR1 Gène impliqué dans le sous-type HHT2
AVC/AIT	Accident vasculaire cérébral / Accident ischémique transitoire
BMP	(Bone morphogenetic protein) Protéine morphogénétique osseuse
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CRP	Protéine C réactive
ENG	Endogline Gène impliqué dans le sous-type HHT1
ESS	(Epistaxis Severity Score) Score de sévérité des épistaxis
EDEV	Évènements thrombo-emboliques veineux
ETT	Echographie transthoracique
GDF2	(Growth Differentiation Factor 2) Facteur de différenciation de croissance 2 également appelé BMP9
HHT	(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia) Télangiectasie Hémorragique Héritaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
IRM	Imagerie à résonance magnétique
IV	Intraveineuse
MADH4	Gène contrôlant la formation de la protéine Smad4
MAV	Malformation artério-veineuse
MRO	Maladie de Rendu-Osler ou Maladie de Rendu-Osler-Weber
OR	(Odds ratio) rapport des côtes
RASA1	Ras GTPase-activating protein 1 impliqué dans le syndrome de Parkes-Weber
Smad	Similar to mothers against decapentaplegic homolog
TGF- $\beta$	(Transforming Growth Factor- $\beta$ ) Facteur de croissance et de différenciation $\beta$
TIE2	Tyrosine Kinase with Immunoglobulin Like and EGF Like Domains 2 impliqué dans le syndrome de Parkes-Weber
VEGF	(Vascular Endothelial Growth Factor) Facteur de prolifération vasculaire
VGM	Volume globulaire moyen

# Plan

## I. INTRODUCTION

### I.1) Epidémiologie et définition :

### I.2) Physiopathologie :

### I.3) Atteintes cliniques et complications de la maladie de Rendu-Osler :

- A. Epistaxis
- B. Téléangiectasies
- C. Malformations Artério-Veineuses (MAV) pulmonaires
- D. Malformations Artério-Veineuses hépatiques
- E. Abscès cérébraux
- F. Accidents vasculaires cérébraux (AVC/AIT)
- G. Migraine
- H. Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et hypertension pulmonaire (HTP)
- I. Hyperdébit cardiaque et insuffisance cardiaque à haut débit
- J. Malformations Artério-Veineuses digestives
- K. Malformations Artério-Veineuses cérébrales
- L. Malformations Artério-Veineuses spinales
- M. Anémie

### I.4) Espérance et qualité de vie :

### I.5) Justifications et objectifs de l'étude :

## II. PATIENTS ET METHODES

### II.1) Patients :

### II.2) Données recueillies :

### II.3) Constitution des groupes :

### II.4) Analyse statistique :

## III. RESULTATS

### III.1) Descriptif de la population étudiée :

- A. Données démographiques et de diagnostic
- B. Atteintes et complications liées à la maladie de Rendu-Osler
  - 1) Complications cardiaques
  - 2) Complications hépato-digestives
  - 3) Complications pulmonaires
  - 4) Complications cérébrales
  - 5) Epistaxis
  - 6) Autres complications
- C. Etude des caractéristiques selon le type de mutation

### III.2) Prévalence de l'anémie :

- A. Anémie
- B. Anémie chronique

## IV. DISCUSSION

## V. CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

## TABLE DES MATIERES

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La maladie de Rendu-Osler (MRO) ou télangiectasie hémorragique héréditaire est une maladie autosomique dominante à l'origine de multiples complications, notamment hémorragiques, pouvant être responsables d'une anémie. Nous avons voulu rechercher la prévalence de l'anémie et les facteurs associés à l'anémie.

**Patients et méthodes :** Etaient inclus tous les patients suivis au CHU d'Angers entre janvier 2012 et juillet 2017 pour une MRO confirmée génétiquement et/ou par les critères de Curaçao. L'association aux variables suivantes a été étudiée : sexe, mutation génétique, âge au diagnostic et à l'inclusion, épistaxis (âge de début, ancienneté et fréquence), numération-formule sanguine, ferritine, saignements digestifs et gynécologiques, présence de malformations artério-veineuses et leur localisation, télangiectasies, complications (AVC, événements thromboemboliques, HTAP, hyperdébit cardiaque, insuffisance cardiaque à débit élevé, hypertension portale, cholestase, abcès cérébraux, migraines), traitement anticoagulant ou anti-agrégant, sclérothérapie endonasale, supplémentation martiale per-os ou intraveineuse.

**Résultats :** Quarante-deux patients dont cinquante-quatre femmes, d'âge médian 50,66 ans [14-92] ont été inclus. Quarante-six patients (65,7%) avaient une mutation du gène *ALK1* et dix-huit (25,7%) une mutation du gène de l'endogline. La prévalence de l'anémie était de 53,7% et celle de l'anémie chronique de 32,9%.

Les patients anémiés étaient plus âgés ( $p < 0,0001$ ), avaient un diagnostic plus tardif ( $p = 0,011$ ), présentaient plus souvent des épistaxis récidivantes ( $p = 0,04$ ) et plus anciennes ( $p = 0,01$ ), présentaient plus souvent des saignements digestifs ( $p = 0,024$ ), une malformation artério-veineuse hépatique ( $p = 0,044$ ) et un hyperdébit cardiaque ( $p = 0,031$ ). Ils bénéficiaient plus souvent d'une supplémentation martiale per-os ( $p = 0,004$ ) ou IV ( $p < 0,0001$ ), d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant ( $p = 0,035$ ) et d'une sclérothérapie endonasale ( $p = 0,003$ ). La ferritinémie était inférieure en moyenne de  $42\mu\text{g/l}$  dans le groupe anémie versus groupe non anémie ( $p = 0,008$  ; IC95% [-73 à -11]). Il n'était pas retrouvé de différence selon l'âge de début des épistaxis ou selon la mutation.

**Conclusion :** Dans la MRO, l'anémie concerne un patient sur deux. L'anémie est plus fréquente avec l'âge et en présence de malformations artério-veineuses hépatiques. Ce travail souligne l'importance du dépistage et du suivi de l'anémie dans cette population.

Un dépistage et un traitement précoces de la maladie pourraient améliorer de façon significative la qualité de vie des patients.

**Mots-clés :** Maladie de Rendu-Osler, télangiectasie hémorragique héréditaire, anémie, *ENG*, *ALK1*.

## ABSTRACT

**Introduction :** Osler-Weber-Rendu syndrome or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant genetic disorder which induces multiple complications, including hemorrhagic possibly responsible for an anemia.

We wanted to investigate the prevalence and identify associated factors of anemia.

**Patients and Method :** All patients followed at "CHU d'Angers" between January 2012 and July 2017 for HHT confirmed by genetic and/or Curaçao criteria were included. Associations with the following variables were studied: sex, genetic mutation, diagnostic and recruitment age, epistaxis (entry age, ageing and frequency), blood count, ferritin, digestive and gynecological bleeding, arteriovenous malformations and their localization, skin telangiectasias, complications (stroke, thromboembolic events, PAH, high cardiac output, high cardiac output heart failure, portal hypertension, cholestasis, brain abscess, migraine), anticoagulants or antiplatelet therapy, endonasal sclerotherapy, oral or intravenous iron supplementation.

**Results :** Eighty-two patients including fifty-four women with a median age of 50,66 years [14-92] were included. Forty-six patients (65.7%) had *ALK1* mutation and eighteen (25.7%) had *ENG* mutation. The prevalence of anemia was 53.7%, and 32,9% for chronic anemia. Anemia subjects were older ( $p < 0.0001$ ), diagnosed later ( $p = 0.011$ ), had recurrent epistaxis more frequently ( $p = 0.04$ ) older epistaxis ( $p = 0.01$ ), had more frequently digestive bleeding ( $p = 0.024$ ), hepatic arteriovenous malformation ( $p = 0.044$ ) and a high cardiac output ( $p = 0.031$ ). They were more likely to receive oral or IV iron supplementation ( $p = 0.004$ ) and ( $p < 0.0001$ ) respectively, anticoagulant or antiplatelet therapy ( $p = 0.035$ ) and had more frequently endonasal sclerotherapy ( $p = 0.003$ ). Ferritin count was lowered on average by  $42\mu\text{g/l}$  in the anemia group versus non-anemia group ( $p = 0.008$ , 95% CI [-73 to -11]). There was no difference according age of onset of epistaxis or mutation type.

**Conclusion :** Anemia affects one patient out of two in HHT. Anemia is more frequent with age and in the presence of hepatic arteriovenous malformations. This work highlights the importance of screening and monitoring anemia in this population. Screening and early treatment of HHT could significantly improve quality of life.

**Keywords :** Osler-Weber-Rendu syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia, anemia, *ENG*, *ALK1*.

# **I. Introduction**

## **I.1) Epidémiologie et définition :**

La maladie de Rendu-Osler-Weber dénommée également maladie de Rendu-Osler (MRO) ou encore télangiectasie hémorragique héréditaire (HHT dans la littérature anglo-saxonne) est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par la survenue de malformations vasculaires en lien avec une anomalie de la signalisation du Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ). Elle a été décrite initialement par Henri Rendu à Paris en 1896, William Osler à Baltimore en 1901 et Francis P. Weber à Londres en 1907.

Sa répartition dans le monde est ubiquitaire avec des prévalences variables :

- Antilles Néerlandaises : 1/1 300 <sup>1</sup>
- Royaume-Uni : 1/9 400 <sup>2</sup>
- Etats-Unis d'Amérique : 1/33 000 <sup>3</sup> (mais sous-estimation probable car données provenant des compagnies d'assurances)
- Danemark : 1/6 400 <sup>4</sup>
- Japon : 1/8 000 <sup>5</sup>.

En France, la prévalence est estimée entre 1/5 000 et 1/8 000 avec d'importantes disparités régionales <sup>6</sup> comme dans l'Ain où la prévalence est de 1/2 400 <sup>7</sup>.

Du fait de son mode de transmission le sexe ratio femme/homme devrait être de 1 mais les études retrouvent une prédominance féminine nette comme par exemple dans l'étude britannique où le sexe ratio est de 1,59 <sup>8</sup>.

La définition de la maladie de Rendu-Osler repose actuellement sur la recherche de quatre critères cliniques dits critères de Curaçao établis en 2000 <sup>9</sup> rapportés dans le Tableau I.

Le diagnostic de MRO est :

- certain si 3 critères sont présents,
- possible/suspect si 2 critères sont présents,
- peu probable en l'absence de 2 critères.

Lorsque le diagnostic est possible ou suspect selon ces critères, il peut être confirmé par une analyse génétique. Van Gent a montré que ces critères ont une valeur prédictive positive de 100% quand 3 critères sont présents et une valeur prédictive négative de 97,7% quand moins de 2 critères sont présents <sup>10</sup>.

**Tableau I** : Critères de Curaçao

<b>Critères de Curaçao</b>
Epistaxis spontanées, récidivantes (+/- anémiantes)
Télangiectasies multiples situées dans des localisations caractéristiques comme les lèvres, la cavité buccale, le nez et la pulpe des doigts
Présence d'au moins une malformation artério-veineuse viscérale au niveau pulmonaire, hépatique, cérébrale, médullaire ou d'angiodysplasies intestinales (hémorragiques ou non)
Antécédent familial au 1 <sup>er</sup> degré de maladie de Rendu-Osler répondant à ces critères

Il a été décrit 3 principaux gènes pour lesquels une ou des mutations peuvent être responsables de la MRO avec, pour chacun de ces gènes, plusieurs centaines de mutations actuellement connues.

Ces 3 gènes définissent chacun un sous-type de MRO qui se caractérise par un profil phénotypique différent :

- le gène *ENG* localisé sur le chromosome 9 codant pour l'endogline, corécepteur de la voie de signalisation du TGF- $\beta$ , définissant le sous-type HHT1 ;
- le gène Activin Receptor-Like Kinase 1 (*ALK1*), encore appelé *ACVR1*, localisé sur le chromosome 12 codant pour un récepteur de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  et définissant le sous-type HHT2 ;
- le gène *MADH4*, également appelé Similar Mothers Against Decapentaplegic homolog 4 (*SMAD4*) localisé sur le chromosome 18 qui code pour un facteur de transcription dans la voie du TGF- $\beta$ , définissant le sous-type dit associé à la polypose juvénile.

A côté de ces 3 principaux gènes rendant compte de plus de 90% des cas de MRO, de nouveaux gènes semblent être impliqués tels *GDF2*, codant pour un ligand extracellulaire du même nom, également appelé *BMP9* <sup>11</sup> et des déficiences de gènes impliqués dans d'autres voies de signalisation

et responsables de phénotypes proches (gènes *RASA1* et *TIE2* dans le syndrome de Parkes-Weber) <sup>12 13</sup>.

Le Tableau II expose la prévalence des principales mutations génétiques connues de la MRO.

**Tableau II** : Prévalences des principales mutations génétiques

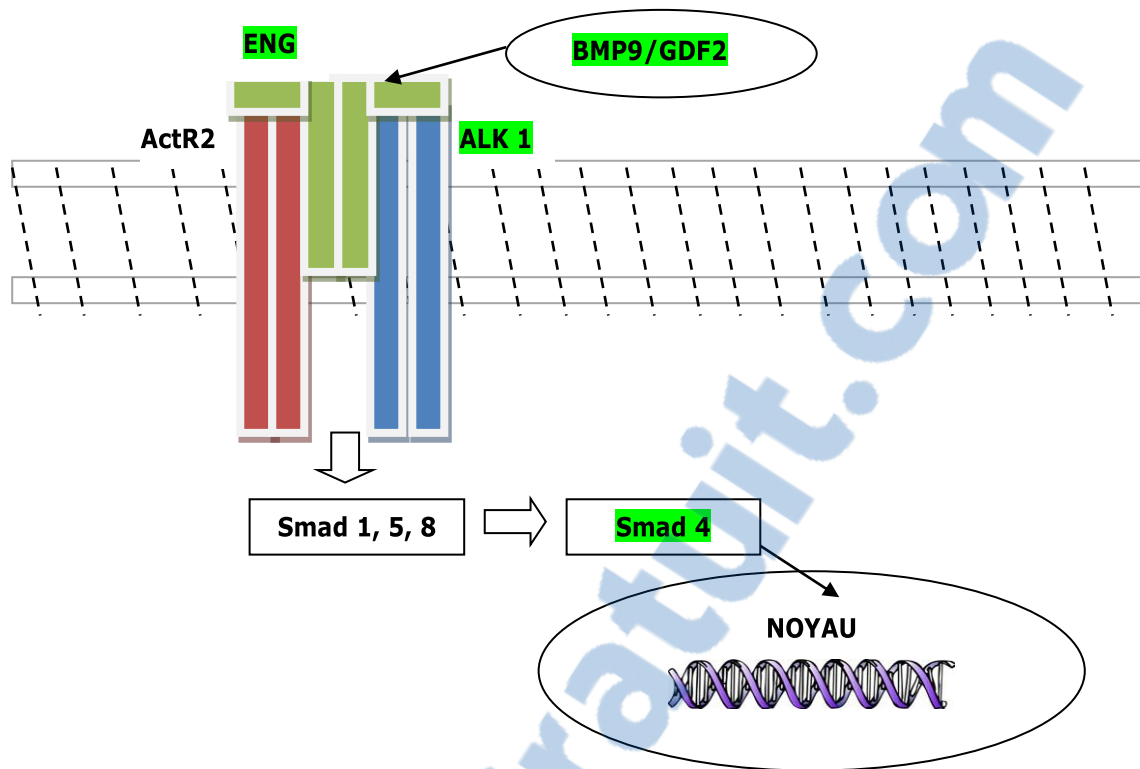
Gène impliqué	Proportion des cas
<i>ENG</i>	39 - 59%
<i>ALK1</i>	25 - 57%
<i>MADH4</i>	1 - 2%
<i>GDF2</i>	< 1%

Tableau adapté de BOEHLEN F. et al. Maladie de Rendu-Osler-Weber : importance d'une prise en charge multidisciplinaire. Revue médicale suisse 2016.

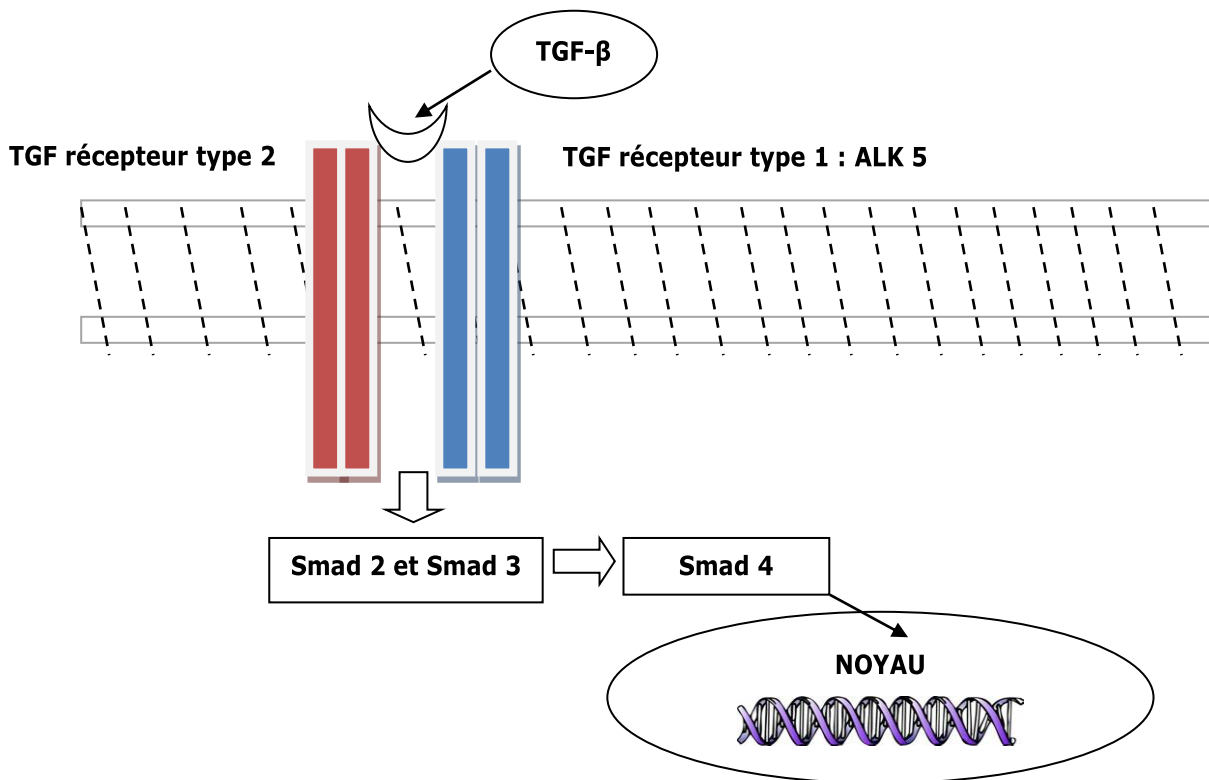
## **I.2) Physiopathologie :**

L'ensemble des gènes *ENG*, *ALK1*, *MADH4* et *GDF2* codent pour des protéines intervenant dans la cascade de signalisation du TGF- $\beta$ /BMP (Figure 1 et Figure 2). Le TGF- $\beta$  est un facteur de croissance régulant positivement l'angiogénèse via le facteur pro-angiogénique Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ce qui aboutit, en cas d'hyperstimulation, à une dysrégulation favorisant une hyperprolifération endothéliale. Les néovaisseaux formés en grand nombre apparaissent cependant de mauvaise qualité et donc fragiles et sont responsables de la symptomatologie de la MRO. La MRO apparait comme une dysrégulation de l'angiogénèse avec un déséquilibre entre la phase de maturation et la phase de prolifération en faveur de cette dernière comme représenté dans la Figure 3.

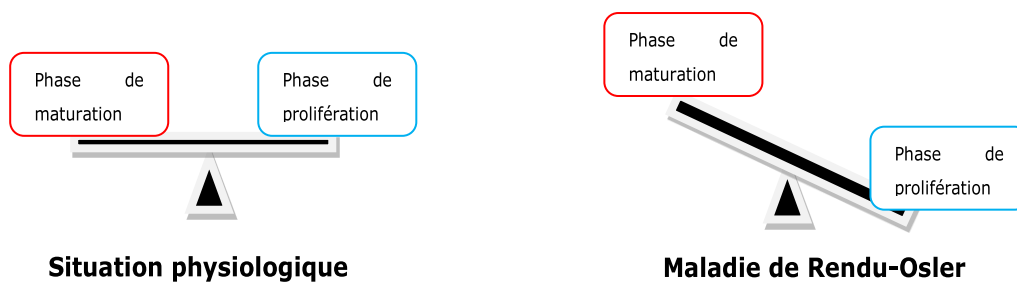
Le modèle de HHT2 a pu être reproduit chez la souris ayant une perte de fonction de la protéine codée par *ALK1*, qui présente avec l'âge un phénotype similaire aux patient atteints de MRO <sup>14</sup>.



**Figure 1:** Schéma représentant la voie de signalisation de BMP9/GDF2 contrôlant la phase de maturation. En situation physiologique, le BMP9 vient se fixer sur le récepteur composé d'ActR2 et d'ALK1 avec l'aide du corécepteur endogline (ENG) entraînant une cascade de phosphorylation des Smad (Similar Mothers Against Decapentaplegic) 1, 5 et 8, puis se lie au facteur de transcription Smad4 qui va induire au niveau intracellulaire une phase de maturation endothéliale (inhibition de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales). Les différentes protéines codées par des gènes impliqués dans la MRO apparaissent en surligné sur le schéma.



**Figure 2 :** Schéma représentant la voie de signalisation du TGF- $\beta$  contrôlant la phase de prolifération. En situation physiologique, le TGF- $\beta$  vient se fixer sur son récepteur composé par l'association d'un récepteur de type I et d'un récepteur de type II entraînant une cascade de phosphorylation de Smad2 et Smad3, puis se lie au facteur de transcription Smad4 qui va induire au niveau intracellulaire une phase de prolifération.



**Figure 3 :** Balance de l'angiogenèse en situation physiologique et dans la maladie de Rendu-Osler. La phase de maturation est sous le contrôle d'ALK1, ENG et de BMP9 et la phase de prolifération sous le contrôle de VEGF. En situation physiologique chez l'adulte, le réseau vasculaire est équilibré entre phase de maturation et phase de prolifération. Chez un patient atteint de MRO, il existe un déséquilibre en faveur de l'angiogenèse avec absence de maturation correcte des néovaisseaux formés du fait du déficit dans la voie de signalisation du TGF- $\beta$ /BMP.



### I.3) Atteintes cliniques et complications de la maladie de Rendu-Osler :

#### **A. Epistaxis**

Les épistaxis sont une des manifestations les plus fréquentes, elles sont présentes chez environ 98% des patients adultes <sup>15</sup> et chez 66% des enfants <sup>16</sup>. Elles sont dues à la présence de télangiectasies nombreuses et dysmorphiques au niveau de la muqueuse nasale.

La mutation du gène de l'endogline est responsable d'épistaxis plus précoces par rapport à une mutation du gène *ALK1* <sup>17</sup> mais les épistaxis liées au sous-type HHT2 semblent devenir plus sévères avec l'âge par rapport au sous-type HHT1 <sup>18 19</sup>. Créé en 2010, l'Épistaxis Severity Score (ESS) est actuellement le score le plus utilisé pour le suivi et l'évaluation de la sévérité des épistaxis dans la MRO <sup>20</sup>.

#### **B. Télangiectasies**

Les télangiectasies sont des malformations artério-veineuses de petits vaisseaux situés dans le derme qui sont localisées préférentiellement au niveau des lèvres, de la langue, des oreilles, du nez et des pulpes digitales dans la MRO (Figure 4). On peut également les retrouver sur les muqueuses à l'examen endoscopique endonasal, bronchique, gastrique ou à la coloscopie. Les télangiectasies cutanées apparaissent le plus souvent au début de l'âge adulte, leur prévalence et leur nombre augmentent progressivement avec l'âge. Elles peuvent se compliquer d'hémorragies notamment lors de traumatismes.



**Figure 4 :** Photographies de télangiectasies. LAVIGNE C. avec l'aimable autorisation des patients  
Photographie 1 : Télangiectasies labiales. Photographie 2 : Télangiectasies digitales.

### **C. Malformations Artério-Veineuses (MAV) pulmonaires**

Les MAV pulmonaires concernent 15 à 50% des patients avec une prévalence augmentant avec l'âge ainsi qu'une nette prédominance dans le sous-type HHT1. Les MAV pulmonaires sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent être responsables d'une dyspnée et d'une hypoxémie en lien avec un shunt droit vers gauche. Elles peuvent exceptionnellement se rompre et provoquer une hémoptysie. Elles sont préférentiellement localisées dans les lobes inférieurs et sont multiples dans plus de 50% des cas <sup>21</sup>.

Dans la littérature, on retrouve une association entre ces MAV pulmonaires et les manifestations neuro-cérébrales (détaillées ci-dessous), elles aussi prépondérantes chez les patients HHT1 <sup>22 23 24</sup>.

### **D. Malformations Artério-Veineuses hépatiques**

Les MAV hépatiques peuvent concerner l'ensemble des vaisseaux hépatiques. Au stade précoce, on peut observer des micro-télangiectasies lors d'un geste chirurgical à la surface du parenchyme hépatique. Ces télangiectasies augmentent progressivement en taille et en nombre en formant de multiples shunts artério-veineux artério-portes ou porto-veineux, entraînant la dilatation des artères et des veines hépatiques ou de la veine porte et provoquant des perturbations hémodynamiques initialement locales. Ces anomalies peuvent conduire à de multiples complications, notamment une hypertension portale, une cholangite ischémique, une insuffisance cardiaque à haut débit et une fibrose péri-capillaire, aboutissant parfois à un stade de pseudo-cirrhose <sup>25 26</sup>. Seules 8% des MAV hépatiques deviennent symptomatiques <sup>27</sup>. Elles sont dépistées par échographie Doppler ou par scanner hélicoïdal avec des résultats superposables selon le mode de dépistage <sup>28</sup>. Leur prévalence est estimée entre 41,4% et 74,5% avec une nette prédominance dans le groupe HHT2 <sup>29 30</sup>.

### **E. Abscès cérébraux**

La prévalence des abcès cérébraux est augmentée chez les patients ayant une MRO par rapport à la population saine. Les abcès cérébraux sont principalement liés à la présence de MAV pulmonaires favorisant le passage des bactéries dans la circulation à haut débit en shuntant le filtre pulmonaire. Une antibioprophylaxie est de ce fait recommandée avant un geste chirurgical, notamment dentaire, pour les patients ayant une MAV pulmonaire non traitée. Cette complication semble néanmoins rare : 0,4% des patients MRO du Royaume-Uni ont présenté un abcès cérébral, avec un Odds-ratio de 30

par rapport aux témoins sains appariés sur l'âge, le sexe et les principales comorbidités <sup>31</sup>. Dans la population danoise, il était retrouvé une prévalence globale de 2,7% et une prévalence de 7,8% chez les patients ayant une MAV pulmonaire <sup>32</sup>.

### **F. Accidents vasculaires cérébraux (AVC/AIT)**

La prévalence des AVC est augmentée dans la population MRO, variant de 5,5% à 9% selon les études <sup>33 34</sup>, avec également une nette prédominance pour les patients ayant une ou plusieurs MAV pulmonaires <sup>35</sup>. Les AVC sont principalement liés à des embolies paradoxales sur un shunt droit vers gauche. Le risque de survenue d'un AVC/AIT diminue nettement chez ces patients après embolisation des MAV pulmonaires. La survenue d'infarctus cérébraux silencieux, définie par la présence de signes radiologiques d'infarctus cérébral sans symptomatologie clinique associée, est estimée à 10% et est semblable à celle de témoins sains <sup>36</sup>. La rupture d'une MAV cérébrale est également une cause spécifique d'AVC au cours de la MRO. Les MAV cérébrales seront détaillées dans un paragraphe dédié.

### **G. Migraine**

Une association entre MRO et migraine a été décrite dans plusieurs études, avec une prévalence de la migraine variant entre 16% et 57%. Ces migraines seraient liées aux malformations artério-veineuses pulmonaires du fait du passage par le shunt droit vers gauche de substances vasoactives vers les micro-vaisseaux cérébraux. Ces substances seraient responsables d'une vasoconstriction locale et de la symptomatologie migraineuse. Cette hypothèse est renforcée par l'amélioration des migraines constatée par les patients après embolisation des MAV pulmonaires <sup>37 38 39</sup>.

### **H. Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et hypertension pulmonaire (HTP)**

Seuls quelques vrais rares cas d'HTAP de type 1 (pré-capillaire) ont été décrits. En revanche l'HTP de type 2 (hypertension pulmonaire passive ou hypertension veineuse pulmonaire) est plus fréquente, celle-ci est le plus souvent secondaire à une insuffisance cardiaque à débit élevé en lien avec le shunt causé par la présence d'une MAV hépatique de grand volume. La prévalence reste exceptionnelle avec une association forte avec le sous-type HHT2 et la présence de MAV hépatiques <sup>40</sup> estimée à 1,5% chez les patients MRO en France <sup>41</sup>.

L'association à une HTAP du groupe 1 semble grever fortement le pronostic tandis que la survie des patients ayant une HTP du groupe 2 semble comparable aux patients atteints de MRO sans HTP <sup>42</sup>.

### **I. Hyperdébit cardiaque et insuffisance cardiaque à haut débit**

Un hyperdébit cardiaque est défini par un débit supérieur à 8L/min ou par un index cardiaque supérieur à 3,9L/min/m<sup>2</sup> ; l'insuffisance cardiaque à débit élevé est définie par l'association d'un hyperdébit cardiaque à des signes de congestion systémique ou pulmonaire <sup>43</sup>. L'hyperdébit cardiaque survient chez les patients présentant une/des MAV hépatique(s) avec shunt entre l'artère hépatique et la veine hépatique.

Le shunt artério-veineux entraîne une diminution des résistances vasculaires périphériques associée à une augmentation du débit cardiaque sans modification majeure de la pression sanguine. La diminution des résistances périphériques conduit à une activation secondaire du système sympathique et du système rénine-angiotensine qui va secondairement entraîner une augmentation du volume plasmatique et donc une précharge augmentée pouvant amener à une défaillance cardiaque gauche <sup>44</sup>.

Le shunt du débit cardiaque provoqué par la présence de MAV hépatiques symptomatiques a été estimé par cathétérisme cardiaque droit dans une série de patients entre 24% et 58% <sup>45</sup>.

### **J. Malformations Artério-Veineuses digestives**

Les angiodysplasies intestinales surviennent très fréquemment au cours de la MRO alors qu'elles ne concernent qu'environ 3% de la population générale. Les MAV digestives sont généralement asymptomatiques mais elles peuvent devenir hémorragiques, notamment à partir de la 5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> décennie, et du fait d'un traitement local peu efficace, peuvent nécessiter un support transfusionnel régulier. On retrouve dans la littérature une prévalence entre 46 et 75 % pour les angiodysplasies gastriques et de 56 à 86 % pour les angiodysplasies intestinales <sup>46 47</sup> avec une augmentation de la prévalence avec le vieillissement <sup>48</sup>. Plus d'un quart des patients atteints de MRO présenteront une hémorragie digestive <sup>49</sup>. Enfin la pénétrance de cette atteinte semble quasi complète dans le sous-type HHT1 où ces angiodysplasies sont statistiquement plus nombreuses <sup>50</sup>.

### **K. Malformations Artério-Veineuses cérébrales**

Une méta-analyse récente sur 5 381 patients retrouvait qu'environ 10% des patients ont une ou plusieurs MAV cérébrales, avec une prévalence majorée dans le groupe HHT1 <sup>51</sup>. Les MAV cérébrales peuvent être responsables de migraine, de crise d'épilepsie et d'hémorragie <sup>52</sup>. La prévalence ne semble pas différer en fonction de l'âge, suggérant que la majorité des MAV cérébrales se forment très tôt au cours de la vie et qu'il n'y aurait que très peu de MAV cérébrales de novo par la suite <sup>53</sup>. Les MAV cérébrales peuvent être classées en 3 sous-types ayant des pronostics distincts : les micro-MAV d'une taille inférieure à 1 cm, les micro-MAV avec un nidus entre 1 et 3 cm et les fistules directes entre une artériole dilatée de la pie mère et une large veine corticale. Ce dernier sous-type est le plus à risque de complications, le risque de rupture restant cependant faible, estimé globalement à 0,4% par an <sup>54</sup>.

### **L. Malformations Artério-Veineuses spinales**

La prévalence des MAV spinales au cours de la MRO est inférieure à 1% <sup>55</sup>. Une méta-analyse de la littérature sur 26 patients a montré que le diagnostic était réalisé avant l'âge adulte dans la quasi-totalité des cas et pour 40% des cas dans la petite enfance. La même étude a retrouvé une forte prédominance masculine (72%) et une localisation préférentielle au niveau de la moelle thoracique (68%) et dans la moelle cervicale (20%). Une paraplégie ou paraparésie était présente dans environ 60% des cas et 46% des patients avaient eu une hémorragie intra-médullaire ou sous-arachnoïdienne, les crises d'épilepsie ne concernaient que 8% des patients <sup>56</sup>. Une autre méta-analyse portant sur les MAV spinales en général rapportait qu'environ 10% des MAV spinales étaient en lien avec une MRO <sup>57</sup>. Actuellement en France, il est recommandé de dépister cette atteinte chez les femmes en âge de procréer ayant un projet de grossesse par angio-IRM <sup>58</sup>.

### **M. Anémie**

Du fait de pertes sanguines liées aux épistaxis récurrentes et aux angiodysplasies digestives, les patients développent fréquemment une carence martiale. Lorsque les apports alimentaires en fer ne peuvent compenser les pertes, une anémie ferriprive s'installe. La MRO ne comportant pas de caractéristique inflammatoire, elle apparaît comme un modèle pur d'anémie ferriprive. Le dépistage et le traitement d'une carence martiale sont des objectifs essentiels du suivi d'une MRO. Curieusement, on ne retrouve dans la littérature que très peu d'études décrivant l'anémie chez les patients atteints d'une MRO.

Une seule étude multicentrique américaine, non publiée à l'initiation de notre travail, étudiait spécifiquement l'anémie et retrouvait une prévalence globale de 50% avec une prévalence majorée chez les femmes et chez les patients ayant une mutation *ALK1* ou *MADH4*, et avec l'âge <sup>59</sup>.

#### **I.4) Espérance et qualité de vie :**

Les nombreuses atteintes de la maladie et principalement les épistaxis et l'anémie sont responsables d'une altération de la qualité de vie <sup>60 61</sup>.

Par ailleurs, trois études s'intéressant à l'espérance de vie des patients MRO apportent des résultats discordants. La première étude identifiait dans une population italienne une diminution moyenne de l'espérance de vie de 6,8 années mais cette différence n'était pas statistiquement significative par rapport à des témoins sains ou selon le type de mutation <sup>62</sup> ; la seconde étude portant sur la population britannique montrait une espérance de vie diminuée d'environ 3 années avec un rapport de risque de décès (hazard-ratio) de 2,03 (IC95% 1,59-2,6) <sup>63</sup>. Une dernière étude multicentrique canadienne et néerlandaise notait chez les patients HHT2 une espérance de vie identique à la population générale mais montrait un risque de décès augmenté avant l'âge de 50 ans chez les patients HHT1 <sup>64</sup>.

#### **I.5) Justifications et objectifs de l'étude :**

Il existe à ce jour quelques études descriptives de larges cohortes de patients MRO, et les caractéristiques cliniques ainsi que les principales corrélations phénotypes/génotypes sont connues <sup>65</sup>. Le CHU d'Angers, sous l'égide du Centre de Référence National des Hospices Civils de Lyon, est centre de compétences dans la maladie de Rendu-Osler. La cohorte des patients français est en cours de constitution et celle de nos patients n'a pas encore été étudiée.

La maladie de Rendu-Osler est un modèle d'anémie par carence martiale. Peu d'étiologies confondantes peuvent en général, en être à l'origine. A l'initiation de notre étude, il n'existait pas à notre connaissance, d'étude ayant évalué la prévalence de l'anémie et les facteurs associés à l'anémie dans la MRO.

Par souci de clarté, nous avons décidé de séparer notre étude en deux parties. Dans la première partie, l'objectif était de caractériser la population de patients atteints de MRO suivie à Angers. La seconde

partie concernait l'étude à proprement parler dont l'objectif principal était d'évaluer la prévalence de l'anémie et de rechercher s'il existait des paramètres associés à l'anémie chez ces patients.

Un objectif secondaire était d'étudier la prévalence de l'anémie chronique et de rechercher d'éventuels paramètres associés à la chronicisation de l'anémie. Notre hypothèse était que cette chronicisation serait associée soit à un échec du traitement ou à un traitement insuffisant (inobservance, refus de traitement ou prise en charge inadaptée), soit à des facteurs probablement moins accessibles à une thérapeutique et plus dépendants de l'histoire naturelle de la MRO.

## **II. Patients et méthodes**

### **II.1) Patients :**

Nous avons étudié de façon rétrospective tous les patients suivis dans le service de Médecine interne et maladies vasculaires du CHU d'Angers pour une suspicion de MRO ou une MRO confirmée.

- Critères d'inclusion :
  - Présenter une maladie de Rendu-Osler selon les critères du Curaçao ou par mise en évidence d'une mutation génétique responsable de MRO ;
  - Avoir bénéficié d'au moins une consultation en médecine interne au CHU d'Angers.
- Critères d'exclusion :
  - Diagnostic de maladie de MRO peu probable selon les critères de Curaçao et absence de mutation compatible ;
  - Décès du patient antérieur au 1/01/2017 ;
  - Patient « perdu de vue » depuis plus de 5 ans au 1/01/2017.

### **II.2) Données recueillies :**

Les données recueillies dans les dossiers médicaux étaient :

- Les données épidémiologiques : l'âge, le sexe.

- Au niveau thérapeutique : la prise d'un traitement anti-agrégant, anticoagulant ou anti-fibrinolytique. La prise d'une supplémentation martiale per os ou intraveineuse ainsi que la nécessité ou non d'un support transfusionnel.
- Le statut ovarien pour les femmes (ménopause).
- Les critères de diagnostic de MRO : critères de Curaçao, la réalisation du test génétique. (L'ensemble des tests génétiques ont été réalisés par le centre de référence national de la maladie de Rendu-Osler aux Hospices Civils de Lyon et pour les plus récents au laboratoire de génétique du CHU de Poitiers).
- L'ensemble des comorbidités et les complications liées à la MRO : présence de MAV et leur localisation, présence d'une HTP, d'un hyperdébit cardiaque, d'une insuffisance cardiaque à débit élevé et mesure du débit cardiaque estimé à l'échographie transthoracique (ETT), présence d'une hypertension portale, d'une cholestase, d'une hypoxémie, d'angiodyspasies digestives confirmées par examen endoscopique, antécédents d'abcès cérébraux, d'AVC ou d'AIT, de maladie thrombo-embolique veineuse, d'hémoptysie, de migraine, nombre de grossesses, survenue éventuelle de complications lors de ces grossesses (les 2 dernières variables ne sont pas décrites).
- L'âge du début des épistaxis.
- La méthode de détection des MAV pulmonaires.
- La survenue d'hémorragies extériorisées : digestives, saignements gynécologiques anormaux, épistaxis. Les épistaxis étaient classifiées selon leur fréquence : pluriquotidiennes (plus de 4 fois par jour), quotidiennes (au moins une par jour), hebdomadaires (au moins 2 par semaine), mensuelles (au moins 2 par mois) et enfin épistaxis rares ou absentes.
- Sur le plan oto-rhino-laryngologique : les soins locaux, les antécédents de sclérose, de cautérisation, de sclérothérapie endonasale notamment selon le protocole local (Lipiodol + Glubran) et d'artério-embolisation.
- Sur le plan biologique pour les patients ayant bénéficié d'un bilan biologique depuis moins d'un an : le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la numération plaquettaire, la ferritinémie et la protéine C réactive (CRP),



la concentration de fer sérique, le coefficient de saturation en transferrine (les 3 derniers paramètres ne sont pas décrits).

- L'anémie était définie par le seuil d'hémoglobine inférieur à 13,5g/dl pour un homme et inférieur à 12,5 g/dl pour une femme.

Ces données ont été obtenues à partir du dossier médical personnel des patients du CHU d'Angers.

Les informations recueillies dans le dossier médical des patients ont été traitées confidentiellement conformément à la réglementation CNIL en vigueur. Les données ont été anonymisées et saisies dans un fichier Excel ® version 2010.

### II.3) Constitution des groupes :

Les groupes étaient définis de la manière suivante :

- Pour l'analyse de critère en fonction du sous type HHT :
  - groupe HHT1 : présence d'une mutation connue sur le gène ENG ;
  - groupe HHT2 : présence d'une mutation connue sur le gène ALK1 ;
- Pour l'analyse de l'anémie, nous avons choisi de distinguer quatre groupes :
  - groupe anémie : présence d'une anémie sur au moins un des bilans de suivi en dehors d'un événement aigu hémorragique non lié à la MRO ;
  - groupe anémie chronique : présence d'une anémie sur au moins 2 bilans consécutifs espacés d'au moins 3 mois ;
  - groupe sans anémie : jamais d'anémie ;
  - groupe sans anémie chronique : absence d'anémie sur 2 bilans consécutifs espacés d'au moins 3 mois.

Dans un premier temps, nous avons comparé les patients anémiés à ceux non anémiés puis dans un second temps, nous avons comparé les patients ayant une anémie chronique aux autres patients (non anémiés ou anémiés non chronique).

#### **II.4) Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide des logiciels Excel® version 2010 de Microsoft® (Redmond (Washington) États-Unis), du logiciel IBM® SPSS® statistics version 23 (Chicago (Illinois) États-Unis) et du logiciel XLSTAT de Addinsoft® (New York (New York) États-Unis).

Pour l'analyse comparative des groupes, nous avons utilisé le test t de Student pour les variables quantitatives après avoir préalablement vérifié l'égalité des variances pour les paramètres étudiés et le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives nominales en fonction des effectifs étudiés.

Pour l'analyse de la liaison de l'anémie en fonction de la fréquence des épistaxis : le test de tendance de Cochran-Armitage a été utilisé.

Il était admis un risque d'erreur alpha de 5% avec une significativité pour p inférieur à 0,05.

## **III. Résultats**

### **1<sup>ère</sup> partie : description de la population**

#### **III.1) Descriptif de la population étudiée :**

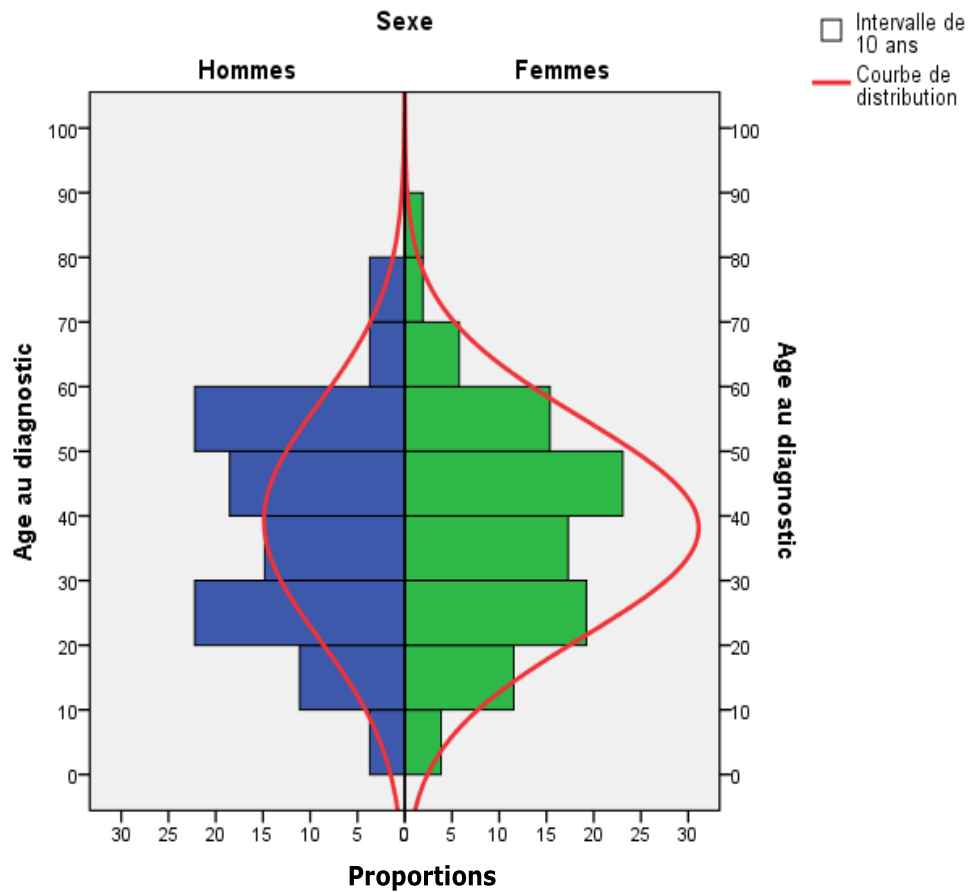
Les principales données sont décrites dans le Tableau III et la prévalence des principales complications est représentée dans la Figure 8.

##### **A. Données démographiques et de diagnostic**

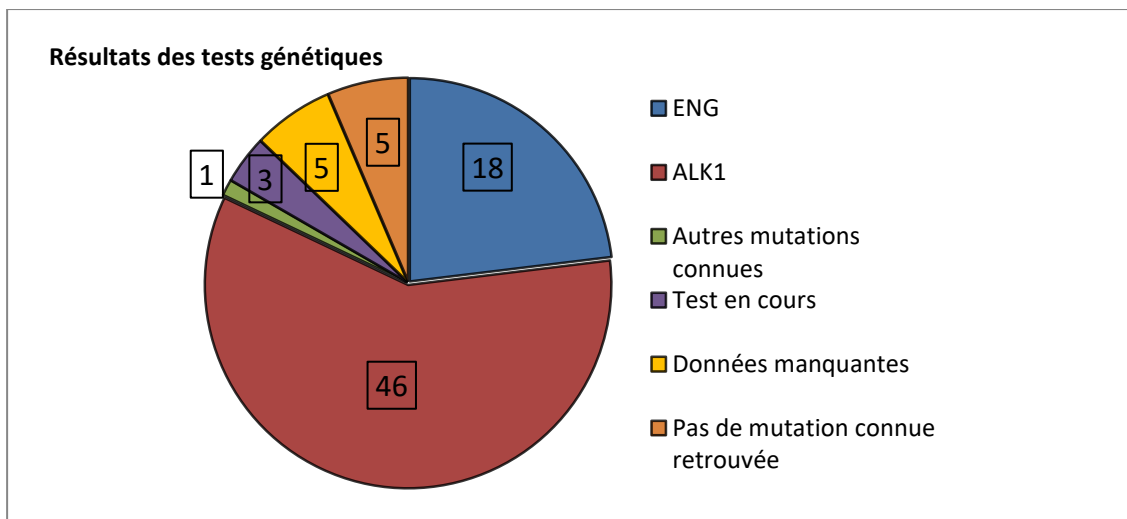
Sur quatre-vingt-douze patients ayant consulté au CHU d'Angers pour une suspicion de MRO, quatre-vingt-deux patients ont une MRO confirmée (test génétique et/ou score Curaçao supérieur à 2) et ont été inclus dans l'étude. La population étudiée comprenait cinquante-quatre femmes et vingt-huit hommes (sexe ratio de 1,93). L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 48,57 ans (écart type 17,50 années), le plus jeune patient avait 14 ans et le plus âgé avait 92 ans. L'âge moyen au diagnostic était de 38,53 ans (écart type 17,27 années). Le diagnostic le plus ancien a été établi en 1953 et le plus récent en 2017. On ne retrouvait pas de différence significative sur l'âge au diagnostic en fonction du sexe ( $p=0,794$  ; IC95% : -7,12 à 9,29) (Figure 5).

En ce qui concerne les critères de Curaçao : un patient (1,2%) n'avait qu'un critère, trois patients (3,7%) n'avaient que deux critères, vingt-cinq patients (30,5%) avaient trois critères et les cinquante-trois autres patients (64,63%) avaient les 4 critères. Soixante-dix-huit patients (95,12%) avaient des épistaxis récidivantes ; soixante-dix-neuf (96,34%) avaient des télangiectasies au niveau des sites préférentiels et cinquante-sept patients (69,51%) présentaient au moins une MAV. Quatre-vingt patients (97,56%) avaient au moins un apparenté répondant aux critères.

Soixante-dix-huit patients (91,5%) ont réalisé le test génétique. Dix-huit patients (25,7%) avaient une mutation du gène de l'endogline et étaient donc classés dans le groupe HHT1 ; quarante-six patients (65,7%) avaient une mutation du gène *ALK1* et étaient classés HHT2 ; aucun n'avait de mutation de *MADH4* et un patient avait une autre mutation connue mais ne touchant pas les gènes *ENG*, *ALK1* ou *MADH4*. Le résultat du test génétique n'a pas été retrouvé chez cinq patients et trois résultats sont en attente. La répartition des mutations génétiques est rapportée dans la Figure 6.



**Figure 5 :** Pyramides des âges représentant la répartition de l'âge au diagnostic par intervalle de 10 ans en fonction du sexe des patients



**Figure 6 :** Diagramme représentant la répartition des résultats des tests génétiques

## **B. Atteintes et complications liées à la maladie de Rendu-Osler**

### 1) Complications cardiaques

Six patients sur soixante-quinze (8%) avaient une insuffisance cardiaque à débit élevé selon les résultats du compte-rendu d'échographie cardiaque et treize patients sur soixante-quinze (17,3%) avaient un hyperdébit cardiaque selon les critères de définition habituellement utilisés (débit > 3,9l/min/m<sup>2</sup>). Deux patients sur soixante-quinze (2,7%) avaient une hypertension pulmonaire dont le type n'était pas connu.

### 2) Complications hépato-digestives

Quarante-et-un patients (53,2%) avaient au moins une MAV hépatique (cinq données manquantes). Une hypertension portale était présente chez quatre patients sur soixante-dix (5,7%) et une cholestase biologique était retrouvée chez quatorze patients sur quatre-vingt-un (17,3%).

Dix-sept patients (60,7%) sur vingt-huit explorés par endoscopie digestive avaient au moins une MAV digestive définie par la présence de saignements digestifs sur des angiodysplasies. Les cinquante-quatre patients n'ayant pas eu d'exploration digestive n'avaient pas de point d'appel en faveur d'une MAV digestive, ainsi 20,73% de la population totale avait une MAV digestive.

### 3) Complications pulmonaires

Quarante-quatre patients (55,7%) présentaient au moins une MAV pulmonaire (trois données manquantes). On ne retrouvait qu'un seul patient (1,2%) ayant présenté une hémoptysie et un patient (1,2%) avec une hypoxémie, aucun patient n'a présenté d'hémithorax.

### 4) Complications cérébrales

Une patiente avait une MAV spinale symptomatique responsable d'une paraplégie et une MAV cérébrale responsable d'une hémorragie méningée. L'autre patient présentant une MAV spinale n'était pas symptomatique.

La seconde MAV cérébrale a été découverte de façon fortuite chez un patient lors d'un AVC non lié à la MAV cérébrale ; sur le plan symptomatique il ne présentait que des migraines.

Neuf patients (11%) ont eu un AVC ou un AIT. Des abcès cérébraux ont été retrouvés chez deux patients (2,4%). Vingt-trois patients sur trente et un interrogés (74,2%) présentaient une migraine soit 28,05% de la population totale (données manquantes pour 51 patients).

Il n'était pas retrouvé de corrélation entre les migraines et la présence d'une MAV pulmonaire (47,8% des patients migraineux ont une MAV pulmonaire versus 52,2% sans MAV pulmonaire ;  $p=1$ ).

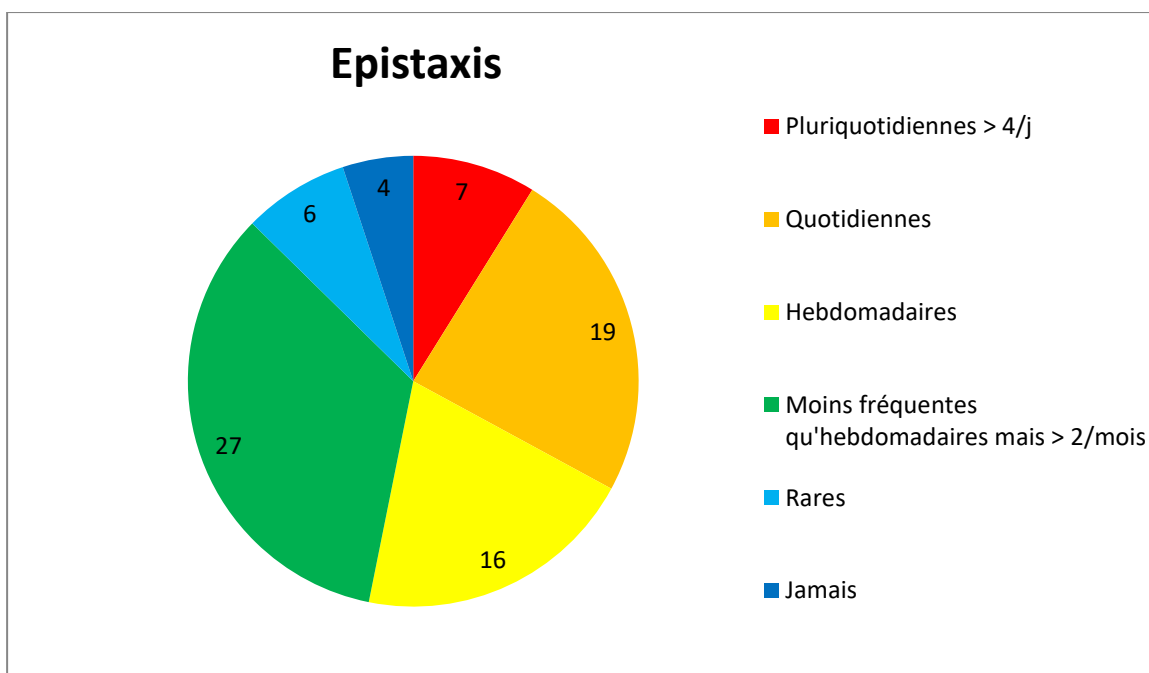
### 5) Epistaxis

Huit patients (9,76%) n'ont jamais présenté d'épistaxis récidivantes au cours de leur vie. Soixante-douze patients avaient des épistaxis récidivantes persistantes lors de leur dernière consultation.

Parmi ces 72 patients :

- 7 soit 8,54% ont des épistaxis pluriquotidiennes (> 4/jour) ;
- 19 soit 23,17% ont des épistaxis quotidiennes mais < 4/j ;
- 16 soit 19,51% ont des épistaxis hebdomadaires
- 27 soit 32,93% ont des épistaxis récidivantes moins fréquentes qu'hebdomadaires.

Pour trois patients nous n'avions pas de données concernant la fréquence des épistaxis lors de la dernière consultation. La répartition de la fréquence des épistaxis est représentée dans la Figure 7.



**Figure 7** : Diagramme représentant la répartition des épistaxis selon leur fréquence

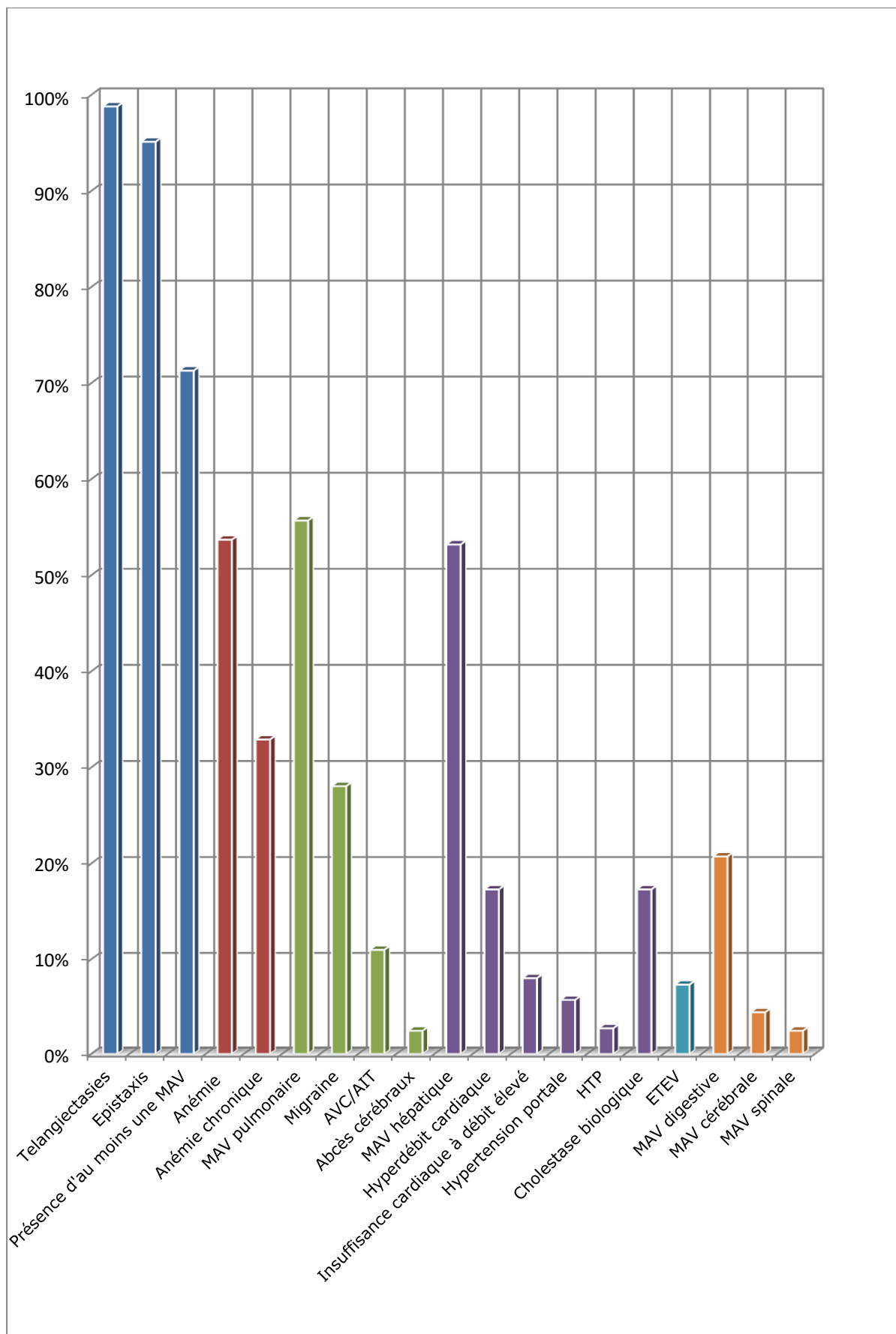
### 6) Autres complications

Six patients (7,3%) ont présenté un évènement thrombo-embolique veineux. Deux patients ont eu une thrombose veineuse profonde isolée et les quatre autres patients ont eu une embolie pulmonaire. Parmi ces derniers, un patient a présenté deux embolies pulmonaires.

**Tableau III :** Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Nombre (proportion en %) ou moyenne (écart-type)
Nombre de patients inclus	82
Age moyen (en années)	48,57 (+/- 17,5)
Sexe ratio	Femmes 54 (65,9%) Hommes 28 (34,1%)
Critères de Curaçao	
Télangiectasies cutanées	79 / 80 (98,8%)
Epistaxis récidivantes	78 / 82 (95,1%)
Présence d'une MAV	57 / 80 (71,3%)
Antécédents familiaux au premier degré	80 / 81 (98,8%)
Génétique réalisée	78 / 82 (91,5%)
HHT1	18 / 70 (25,7%)
HHT2	46 / 70 (65,7%)
SMAD4	0 / 70
Autres mutations connues	1 / 70 (1,4%)
Pas de mutations connues retrouvées	5 / 70 (7,1%)
En cours	3
Age au diagnostic moyen (en années)	38,53 (+/- 17,27)
Présence d'épistaxis à la dernière visite	72 / 82 (87,8%)
Fréquence des épistaxis à la dernière visite	
Pluriquotidiennes > 4 par jour	7 / 79 (8,9%)
Quotidiennes	19 / 79 (24,1%)
Hebdomadaires	16 / 79 (20,3%)
Moins fréquentes qu'hebdomadaires mais > 2/ mois	27 / 79 (34,2%)
Rares ou jamais	10 / 79 (12,6%)
Localisations des MAV les plus fréquentes	
Pulmonaires	44 / 79 (55,7%)
Hépatiques	41 / 77 (53,2%)
Digestives (*)	17 / 28 (60,7%)
Cérébrales (*)	2 / 45 (4,4%)
Spinales (*)	2 / 22 (9,1%)

(\*) Dépistages non systématiques d'où des données peu significatives : Le dépistage des MAV digestives par endoscopie n'a été réalisé que dans le cas de saignements digestifs rapportés ou suspectés; pour les MAV cérébrales, les données concernent l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale avec injection de produit de contraste même en dehors du cadre de la MRO ; le dépistage des MAV spinales a été réalisé uniquement chez les femmes en âge de procréer et ayant un désir de grossesse.



**Figure 8 :** Prévalence des signes et complications dans la population totale de patients ayant une MRO



### **C. Etude des caractéristiques selon le type de mutation**

Les principales données de comparaison sont notées dans le Tableau IV.

On observait une différence statistiquement significative pour le sexe ratio avec une prédominance féminine nette dans le groupe HHT2 (3,6 pour HHT2 versus 1 pour HHT1  $p=0,026$ ). Nous avons retrouvé une fréquence des MAV hépatiques plus importante dans le groupe HHT2 (65,9% versus 38,9%  $p=0,05$ ). Les événements thrombo-emboliques veineux étaient significativement plus fréquents dans le groupe HHT1 (22,2% versus 2,2%  $p=0,02$ ). Il n'y avait pas de différence significative pour l'ensemble des critères de Curaçao mais avec une tendance pour des épistaxis récidivantes plus fréquentes dans le groupe HHT2 ( $p=0,064$ ). Il y avait une tendance en faveur du groupe HHT1 en ce qui concerne les AVC/AIT (22,2% ( $n=4/18$ ) versus 6,5% ( $n=3/46$ )  $p=0,09$ ).

On ne retrouvait pas de différence significative sur l'âge au diagnostic en fonction de la mutation génétique ( $p=0,473$  ; IC95% : -6,42 à 13,67) (Figure 11).

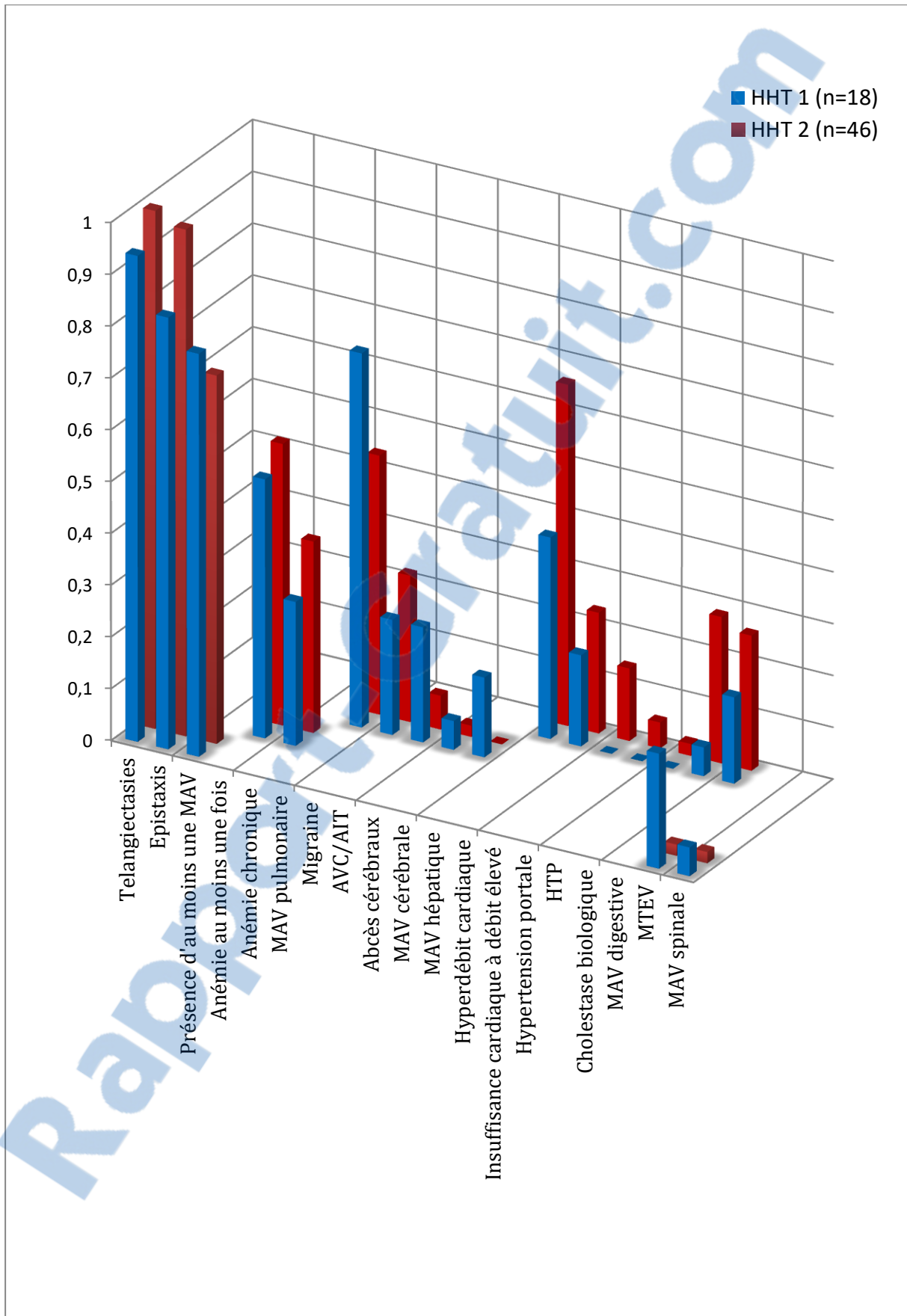
Les proportions des différentes complications selon le type de mutation HHT1/HHT2 sont représentées dans les Figure 9 et 10.

**Tableau IV** : Caractéristiques et comparaison des patients selon le sous-type HHT1 / HHT2

Caractéristiques	HHT1	HHT2	P
Nombre de patients inclus	18	46	
Age moyen (années +/- écart type)	47,87(+/-17,32)	50,91 (+/-21,43)	0,596 S
Sexe ratio n			<b>0,026</b> S
Femmes	9	36	
Hommes	9	10	
Critères de Curaçao n(%)			
Télangiectasies cutanées	15 (93,8%)	46 (100%)	0,258 F
Epistaxis récidivantes	15 (83,3%)	45 (97,8%)	0,064 F
Présence d'une MAV	14 (77,8%)	32 (71,1%)	0,757 F
Antécédents familiaux au premier degré	17 (100%)	46 (100%)	NS
Age au diagnostic moyen (années +/- écart type)	36,55 (20,79)	40,18 (16,47)	0,523 S
Présence d'épistaxis à la dernière visite n(%)	13/18 (72,2%)	41/46 (89,1%)	0,094 C
Fréquence des épistaxis à la dernière visite n%			
Pluriquotidiennes > 4 par jour	3/17 (17,6%)	2/46 (4,3%)	0,117 F
Quotidiennes	4/17 (23,5%)	10/46 (21,7%)	1 F
Hebdomadaires	3/17 (17,6%)	10/46 (21,7%)	1 F
Moins fréquentes qu'hebdomadaires mais > 2 mois	2/17 (11,8%)	19/46 (41,3%)	<b>0,036</b> F
Rares ou jamais	5/17 (29,4%)	5/46 (10,9%)	0,14 C
Localisations des MAV les plus fréquentes n(%)			
Pulmonaires	13/18 (72,2%)	22/44 (50%)	0,109 C
Hépatiques	7/18 (38,9%)	29/44 (65,9%)	<b>0,05</b> C
Digestives (*)	3/6 (50%)	12/15 (80%)	0,291 F
Cérébrales (*)	2/13 (15,4%)	0/23 (0%)	0,124 F
Spinales (*)	1/5 (20%)	1/14 (7,1%)	0,47 F
Complications fréquentes n(%)			
AVC / AIT	4/18 (22,2%)	3/46 (6,5%)	0,09 F
Insuffisance cardiaque à débit élevé	0/17 (0%)	6/43 (14%)	0,17 F
Hyperdébit cardiaque	3/17 (17,6%)	10/43 (23,3%)	0,74 F
Hypertension portale	0/16 (0%)	2/40 (5%)	1 F
Cholestase	1/18 (5,6%)	13/46 (28,3%)	0,089 F
EDEV	4/18 (22,2%)	1/46 (2,2%)	<b>0,02</b> F
HTP	0/18 (0%)	1/43 (2,3%)	1 F
Migraines	4/5 (80%)	13/19 (68,4%)	1 F

Abs : Données manquantes --- F : Test de Fisher --- C : Chi<sup>2</sup> --- S : Test de Student

(\*) Dépistages non systématiques d'où des données peu significatives : Le dépistage des MAV digestives par endoscopie n'a été réalisé que dans le cas de saignements digestifs rapportés ou suspectés; pour les MAV cérébrales, les données concernent l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale avec injection de produit de contraste même en dehors du cadre de la MRO ; le dépistage des MAV spinales a été réalisé uniquement chez les femmes en âge de procréer et ayant un désir de grossesse.



**Figure 9 :** Diagramme représentant le pourcentage des complications selon les mutations HHT1/HHT2

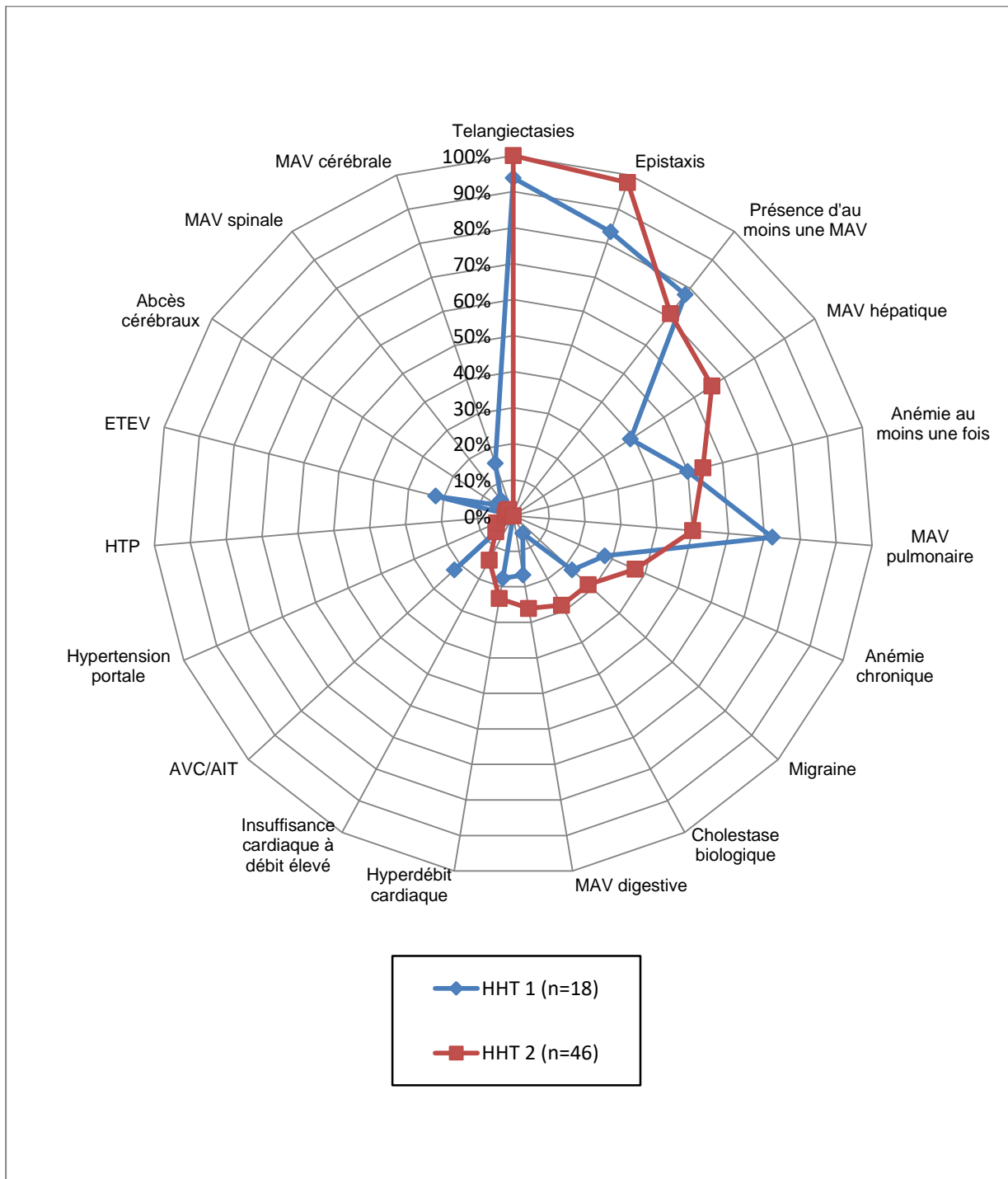
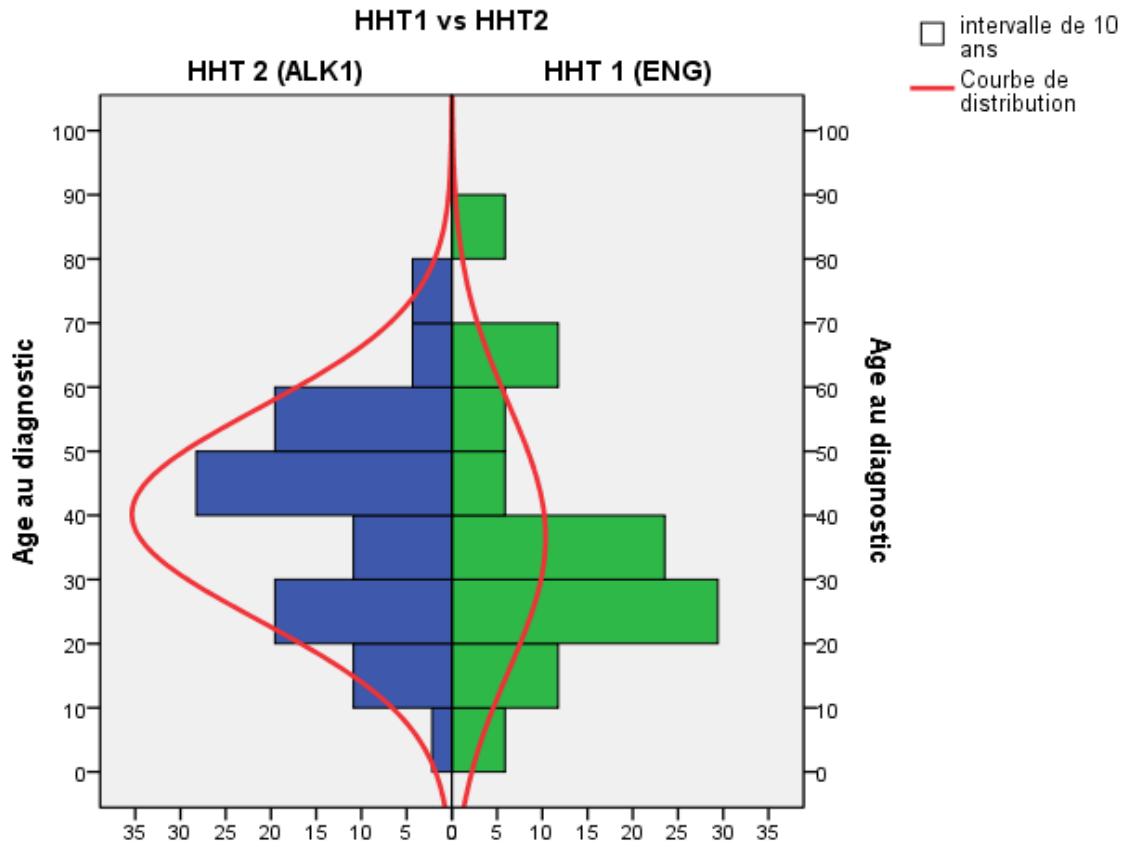


Figure 10 : Diagramme représentant le pourcentage des complications selon les mutations HHT1/HHT2



**Proportions**

**Figure 11** : Répartition des âges au diagnostic en fonction du sous-type HHT1 ou HHT2

## Seconde partie : Etude de la prévalence de l'anémie et recherche des facteurs associés

### III.2) Prévalence de l'anémie :

La répartition des patients dans les différents groupes constitués est représentée dans la Figure 12.

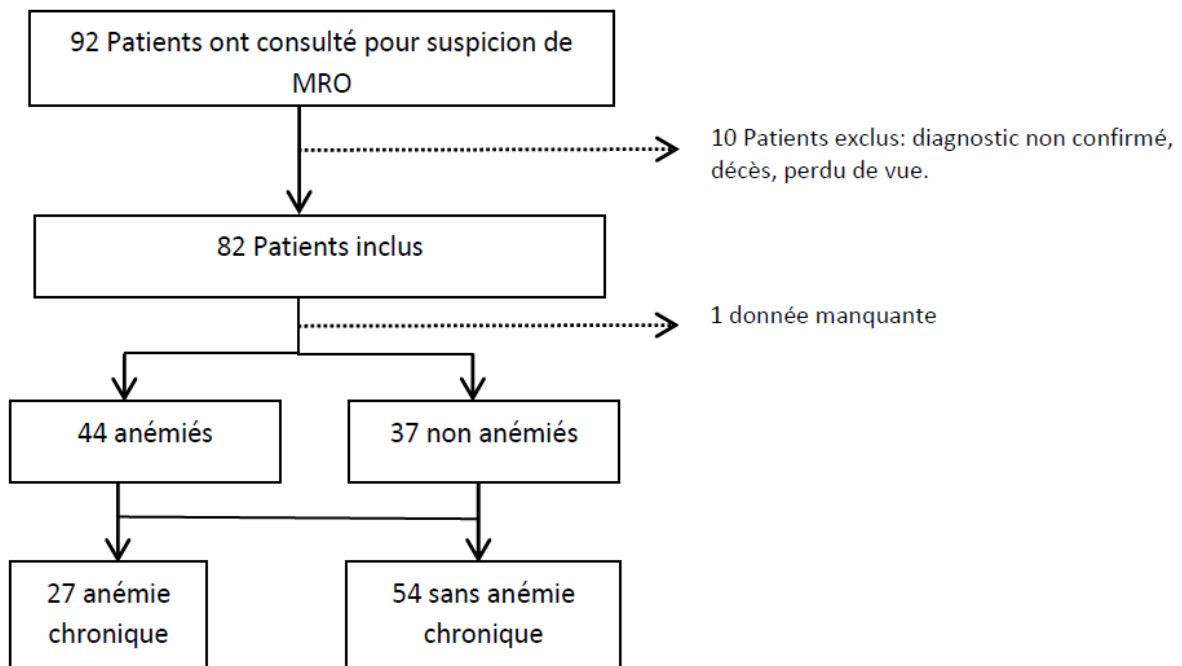


Figure 12 : Diagramme des flux

#### A. Anémie

Quarante-quatre patients avaient au moins une fois une anémie versus trente-sept n'ayant jamais eu d'anémie, la prévalence de l'anémie selon ce critère était de 53,7% (1 donnée absente).

Les groupes non anémiés et anémiés différaient évidemment sur le taux d'hémoglobine (14,39g/dl versus 12,52g/dl;  $p=0,001$ ; différence moyenne: 1,87 IC95% [0,81 à 2,94]).

Les patients non anémiés étaient significativement plus jeunes que les patients anémiés (39,73 années versus 55,86 années;  $p<0,0001$ ; différence moyenne : -16,13 IC 95% [-23,24 à -9,03]), la présence de ménorrhées était un facteur protecteur ( $p=0,0056$  ; OR : 0,15 [0,02 à 0,71]).

Le diagnostic des patients non anémiés était significativement plus précoce que celui des patients anémiés (33,01 ans versus 42,92 ans;  $p=0,011$ ; différence moyenne : -9,91 IC 95% [-17,47 à -2,34]).

L'âge de début des épistaxis ne différait pas entre les 2 groupes, contrairement à l'ancienneté des épistaxis qui était moindre dans le groupe non anémié (27,93 années versus 38,77;  $p=0,01$ ; différence moyenne : -10,84 IC95% [-18,94 à -2,74]).

La présence d'épistaxis récidivantes étaient significativement plus importante dans le groupe anémié (100% versus 89,2% ;  $p=0,04$ ), en revanche l'anémie n'était pas corrélée à la fréquence des épistaxis ( $p=0,849$ ) (Figure 13). La Figure 14 représente les effectifs de patients en fonction de la fréquence des épistaxis selon la présence ou non d'une anémie.

Il n'y avait pas de différence significative concernant la prévalence de l'anémie selon le type de mutation HHT1/HHT2 ( $p=0,88$ ) et dans les sous-groupes HHT1 (27,3% versus 24,3%;  $p=0,78$ ) et HHT2 (63,6% versus 67,6%;  $p=0,73$ ).

La présence d'un saignement digestif et d'une MAV hépatique était plus importante dans le groupe anémie avec respectivement (8,1% versus 29,5%;  $p=0,024$ ) et (41,2% versus 64,3%;  $p=0,44$ ). Il n'était pas retrouvé de différence pour les MAV d'autres localisations.

L'hyperdébit cardiaque était significativement plus fréquent dans le groupe anémie (26,2% versus 6,1% dans le groupe sans anémie,  $p=0,031$ ), la fréquence des autres complications ne différait pas en fonction du statut de l'anémie. Pour l'insuffisance cardiaque à débit élevé, il n'était pas retrouvée de différence significative (11,9% dans le groupe anémie versus 3% dans le groupe sans anémie ;  $p= 0,22$ ).

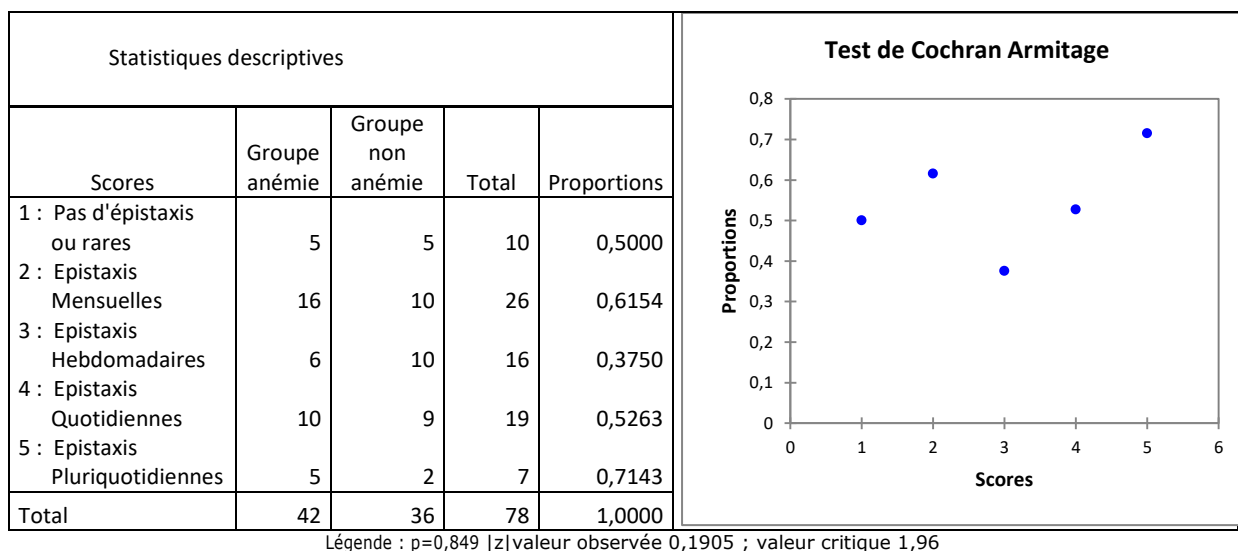
Nous ne retrouvions pas de différence entre les deux groupes pour les autres facteurs favorisant d'une anémie hormis la prise d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant (2,7% dans le groupe non anémie versus 18,2% groupe anémie,  $p=0,035$ ).

Aucun patient n'avait de thrombopénie. Un patient du groupe sans anémie présentait un syndrome auto-inflammatoire et dans le groupe anémie deux patients avaient un cancer du sein, un patient avait une insuffisance rénale chronique et un autre était suivi pour une maladie de Willebrand.

La ferritinémie et la concentration corpusculaire moyenne (CMH) en hémoglobine étaient significativement inférieures chez les patients anémiés (ferritinémie : 35,96 $\mu$ g/l versus 78,06 $\mu$ g/l ;  $p=0,008$  ; différence moyenne : -42,09 IC95 % [-72,84 à -11,34] ; CMH : 32,5 pg/dl versus 33,66 pg/dl;  $p=0,005$  ; différence moyenne : -1,16 IC95 % [-1,95 à -0,36]).

Sur le plan thérapeutique, les patients anémiés ont subi plus fréquemment d'une sclérothérapie par Lipiodol + Glubran (29 patients versus 12 ;  $p=0,003$ ) avec en moyenne 1,36 séances de sclérothérapie par patient versus 0,62 ( $p=0,02$ ; différence moyenne : 0,74 IC95% [0,12 à 1,36]). La supplémentation martiale intraveineuse était réservée aux patients anémiés (14 versus 0 ;  $p<0,0001$ ), de même la supplémentation per os était plus fréquemment administrée aux patients anémiés (31 patients soit 72,1% versus 14 patients soit 40% ;  $p=0,004$ ).

Le Tableau V reprend l'ensemble des caractéristiques des patients en fonction de la présence d'une anémie.



**Figure 13** : Anémie : Test de tendance de Cochran-Armitage

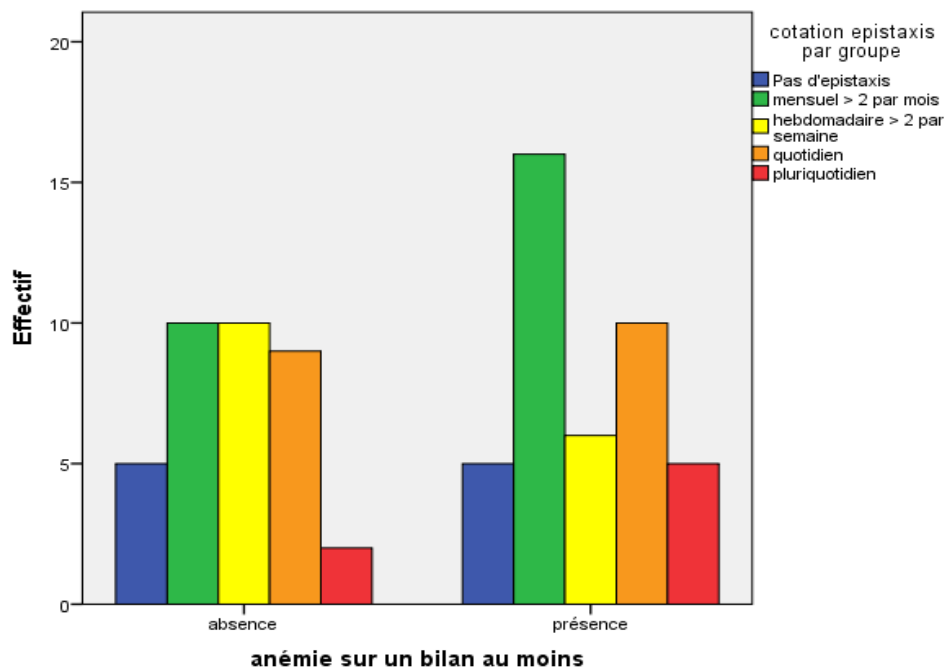


**Tableau V :** Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de l'anémie

	Groupe non anémié	Groupe anémié une fois	p	IC 95%
Nombre de patients / 82 n(%)	37 (45,1%)	44 (53,7%)		
Sexe ratio n(%) :				
Hommes	13 (48,1%)	14 (51,9%)	0,752 C	
Femmes	24 (44,4%)	30 (55,6%)	0,752 C	
Age moyen à l'inclusion années +/- écart type	39,73 +/- 17,22	55,86 +/- 14,36	<b>&lt; 0,0001</b> S	DM : -16,13 [-23,24 à -9,03]
Age moyen au diagnostic années +/- écart type	33,01 +/- 16,9	42,92 +/- 16,5	<b>0,011</b> S	DM : -9,91 [17,47 à -2,34]
Femmes ménopausées /16 n(%)	3 (8,8%)	13 (34,2%)		OR : 0,15 [0,02 à 0,71]
Non ménopausées /31	19 (55,9%)	12 (31,6%)		
Ménopausées versus non ménopausées			<b>0,0056</b> C	
Données biologiques (+/- écart type) :				
Hémoglobine en g/dl	14,39 +/- 1,63	12,52 +/- 2,12	<b>0.001</b> S	DM : 1,87 [0,81 à 2,94]
Plaquettes en G/l	259,95 +/- 43,51	301,13 +/- 125	0.097 S	DM : -41,18 [-90,12 à 7,77]
VGM en fl	87,66 +/- 3,89	88,08 +/- 7,15	0,79 S	DM : -0,42 [-3,53 à 2,69]
CCMH en g/dl	33,66 +/- 1,09	32,5 +/- 1,5	<b>0,005</b> S	DM : 1,16 [0,36 à 1,95]
Ferritinémie en µg/l	78,06 +/- 64,24	35,96 +/- 39,48	<b>0.008</b> S	DM : 42,09 [11,34 à 72,84]
Carence martiale n(%) :				
Avérée (ferritinémie <20)	4 / 18 (22,22%)	14 / 28 (50%)	0,25 F	
Doute (ferritinémie >20 et <30)	2 / 18 (11,11%)	6 / 28 (21,43%)	0,69 F	
Avérée + doute (ferritinémie < 30)	6 / 18 (33,33%)	20 / 28 (71,43%)	0,2 F	
Epistaxis récidivantes n(%)	33 (89,2%)	44 (100%)	<b>0,04</b> F	
Fréquence des épistaxis n(%) :				
Pluriquotidiennes	2 (5,6%)	5 (11,9%)	0,442 F	
Quotidiennes	9 (25%)	10 (23,8%)	0,903 C	
Hebdomadaires	10 (27,8%)	6 (14,3%)	0,141 C	
Plus rares qu'hebdomadaires	10 (27,8%)	16 (38,1%)	0,335 C	
Plus rares que mensuelles	1 (1,22%)	2 (2,44%)	NS	
Age moyen de début épistaxis années +/- écart type	13,9 +/- 9,38	15,71 +/- 9,28	0,457 S	DM : -1,81 [-6,66 à 3,04]
Ancienneté moyenne épistaxis années +/- écart type	27,93 +/- 16,45	38,77 +/- 14,33	<b>0.01</b> S	DM : -10,84 [-18,94 à -2,74]
Sclérothérapie par Lipiodol + Glubran :				
Patients ayant au moins une sclérothérapie n(%)	12 (32,4%)	29 (65,9%)	<b>0.003</b> C	
nombre moyen de séances +/- écart type	0,62 +/- 1,28	1,36 +/- 1,53	<b>0,02</b> S	DM : -0,74 [-1,36 à -0,12]
Saignement digestif n(%)	3 (8,1%)	13 (29,5%)	<b>0,024</b> F	
Saignement gynécologique n(%)	2/5 (40%)	1/6 (16,67%)	0,54 F	
Facteurs favorisants n(%) :				
Thrombopénie	0 (0%)	0 (0%)	NS	
Pathologies non liées à HHT pouvant être responsables d'une anémie	1 (2,7%)	4 (9,1%)	0,37 F	
Présence d'un syndrome inflammatoire (CRP>10)	2 (5,4%)	2 (4,5%)	1 F	

	Groupe non anémié	Groupe anémié une fois	P	IC 95%
Traitements n(%) :				
anticoagulant ou anti-agrégant	1 (2,7%)	8 (18,2%)	<b>0,035</b> F	
anti-agrégant	0 (0%)	1 (2,3%)	1 F	
anticoagulant	1 (2,7%)	7 (15,9%)	0,065 F	
anti-fibrinolytique	2 (5,4%)	8 (18,2%)	0,101 F	
Génétique n(%) :				
Tests réalisés	33/37 (89,2%)	42/44 (95,4%)	0,4 F	
HHT1	9 (27,3%)	9 (24,3%)	0,78 C	
HHT2	21 (63,6%)	25 (67,6%)	0,73 C	
HHT1/HHT2			0,88 C	
MAV n(%) :				
Présence d'au moins une MAV	24 (66,7%)	33 (76,7%)	0,32 C	
MAV pulmonaires	23 (65,7%)	21 (48,8%)	0,135 C	
MAV hépatiques	14 (41,2%)	27 (64,3%)	<b>0,044</b> C	
MAV digestives confirmées	3 (50%)	14 (63,6%)	0,65 F	
MAV cérébrales	1 (5,6%)	1 (3,7%)	1 F	
MAV spinales	2 (20%)	0 (0%)	0,19 F	
Télangiectasies visibles	36 (97,3%)	42 (100%)	0,47 F	
Complications fréquentes n(%) :				
AVC/AIT	3 (8,1%)	6 (13,6%)	0,5 F	
ETEV	3 (8,1%)	3 (6,8%)	1 F	
HTP	0 (0%)	2 (4,9%)	0,5 F	
Insuffisance cardiaque à débit élevé	1 (3%)	5 (11,9%)	0,22 F	
Hyperdébit cardiaque	2 (6,1%)	11 (26,2%)	<b>0,031</b> F	
Hypertension portale	0 (0%)	4 (10%)	0,13 F	
Cholestase	3 (8,1%)	11 (25%)	0,075 F	
Abscess cérébraux	0 (0%)	2 (4,5%)	0,5 F	
Migraine	13 (86,7%)	10 (66,7%)	0,39 F	
Patients sous supplémentation martiale (au moins une fois) n(%) :				
IV	0 (0%)	14 (31,8%)	<b>&lt;0,0001</b> F	
Per os	14 (40%)	31 (72,1%)	<b>0,004</b> C	

DM : Différence moyenne ---- OR : Odds ratio --- NS : non significatif  
F : test de Fisher ---- C : test de Chi<sup>2</sup> --- S : test de Student



**Figure 14 :** Graphique représentant les effectifs de patients en fonction de la fréquence des épistaxis et selon la présence ou non d'une anémie

### **B. Anémie chronique**

Vingt-sept patients avaient une anémie d'une durée supérieure à 3 mois tandis que cinquante-quatre patients n'avaient pas d'anémie chronique, la prévalence de l'anémie selon ce critère était de 32,9% (1 donnée absente).

On notait que la concentration d'hémoglobine différait entre les deux groupes (14,12g/dl versus 11,81g/dl;  $p < 0,0001$  ; différence moyenne : 2,31 IC95% [1,12 à 3,49]).

Les patients sans anémie chronique étaient significativement plus jeunes que ceux ayant une anémie chronique (43,98 années versus 57,52 années;  $p < 0,0001$ ; différence moyenne : -13,54 IC95% [-21,27 à -5,81]), de même la présence de ménorrhées était un facteur protecteur ( $p = 0,0057$  ; OR : 0,15 [0,04 à 0,63]).

L'âge au diagnostic des patients sans anémie chronique ne différait pas statistiquement des patients avec une anémie chronique (37,25 ans versus 40,54 ans;  $p = 0,406$ ; différence moyenne : -3,29 IC95% [-11,15 à 4,57]). L'âge de début des épistaxis ne différait pas entre les 2 groupes ( $p = 0,626$ ) contrairement à l'ancienneté des épistaxis qui était moindre dans le groupe sans anémie chronique (29,3 années versus 43,4 années;  $p = 0,001$ ; différence moyenne : -14,1 IC95% [-22,09 à -6,11]).

On ne notait pas de différence entre les deux groupes concernant la présence d'épistaxis récidivantes ( $p=0,296$ ), de même il n'était pas retrouvé de lien avec la fréquence des épistaxis ( $p=0,879$ ) (Figure 15), seul la proportion de patients présentant des épistaxis pluriquotidiennes variait significativement en faveur du groupe anémie chronique (19,2% versus 3,8%;  $p=0,038$ ). L'anémie chronique n'était pas associée à la présence d'un saignement digestif ( $p=0,324$ ). Un patient avait un syndrome auto-inflammatoire dans le groupe sans anémie chronique et dans le groupe anémie chronique deux patients avaient un cancer du sein, un patient avait une insuffisance rénale chronique et un autre était suivi pour une maladie de Willebrand.

Il n'y avait pas de différence avec la présence de MAV et leurs localisations. Au niveau des complications, l'anémie chronique était associée seulement à la présence d'une cholestase (29,6% versus 11,1%;  $p=0,0038$ ). La fréquence des autres complications ne différait pas en fonction du statut de l'anémie.

Il n'y avait pas de différence concernant le type de mutation HHT1 (27,7% versus 21,7%;  $p=0,594$ ) et HHT2 (61,7% versus 73,9%;  $p=0,312$ ).

Au niveau thérapeutique, nous retrouvions une tendance forte en ce qui concerne la prise d'un anticoagulant ou d'antiagrégant dans le groupe anémie chronique (22,2% versus 5,6% ( $p=0,054$ )). Il était mis en évidence une fréquence majorée de prise d'anti-fibrinolytique dans le groupe anémie chronique 29,6% versus 3,7%;  $p=0,002$ ). Les patients avec une anémie chronique bénéficiaient plus fréquemment d'une embolisation par Lipiodol + Glubran (22 patients versus 19;  $p<0,0001$  avec en moyenne 1,85 embolisation par patient versus 0,61;  $p<0,0001$ ; différence moyenne : -1,24 IC95% [-1,87 à -0,61]).

La ferritinémie et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine étaient significativement inférieures chez les patients avec une anémie chronique avec respectivement (33,53 $\mu$ g/l versus 63,52 $\mu$ g/l;  $p=0,044$ ; différence moyenne : -30 IC95% [-59,16 à -0,82]) (31,84pg/l versus 33,63pg/l;  $p<0,0001$ ; différence moyenne : -1,79 IC95% [-2,47 à -1,11]).

La supplémentation martiale intraveineuse était administrée quasi exclusivement aux patients ayant une anémie chronique (13 patients versus 1;  $p<0,0001$ ) et le traitement per os était plus fréquent chez les patients anémiés chroniques (20/27 patients soit 74,1% versus 25/54 patients soit 49%;  $p=0,033$ ).

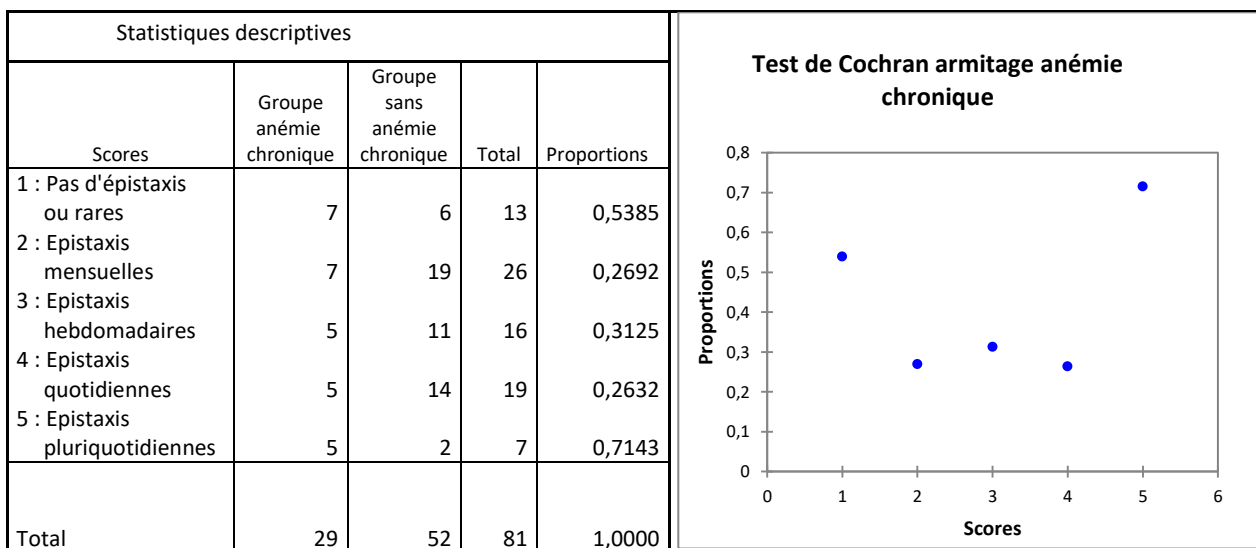
Les principales données de comparaison sont notées dans le tableau VI.

**Tableau VI :** Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de l'anémie chronique

	Groupe sans anémie chronique	Groupe anémie chronique	P	IC 95%
Nombre de patients / 82 n(%)	54 (65,9%)	27 (32,9%)		
Sexe ratio n(%) Hommes Femmes	15 (27,8%) 39 (72,2%)	12 (44,4%) 15 (55,6%)	0,134 C	
Age moyen à l'inclusion années +/- écart type	43,98 +/- 17,94	57,52 +/- 13,03	<b>&lt;0,0001</b> S	DM : -13,54 [-21,27 à -5,81]
Age moyen au diagnostic années +/- écart type	37,25 +/- 18,26	40,54 +/- 15,32	0,406 S	DM : -3,29 [-11,15 à 4,57]
Femmes ménopausées / 16 n(%) Non ménopausées /31 Ménopausées versus non ménopausées	8 (22,86%) 27 (77,14%)	8 (66,6%) 4 (33,3%)	<b>0,0057</b> C	OR : 0,15 [0,04 à 0,63]
Données biologiques Hémoglobine en g/dl Plaquettes en G/l VGM en fl CCMH en g/dl Ferritinémie en µg/l	14,12 +/- 1,45 277,7 +/- 77,2 88,68 +/- 3,96 33,63 +/- 0,97 63,52 +/-59,12	11,81 +/- 2,31 298,3 +/-136,7 86,75 +/- 8,41 31,84 +/- 1,45 33,53 +/- 38,85	<b>&lt;0,0001</b> S 0,54 S 0,27 S <b>&lt;0,0001</b> S <b>0,044</b> S	DM : 2,31 [1,12 à 3,49] DM : -20,67[-89,5 à 48,2] DM : 1,93 [-1,58 à 5,43] DM : 1,79 [1,11 à 2,47] DM : 30 [0,82 à 59,16]
Carence martiale n(%) : Averée (ferritinémie <20) Doute (ferritinémie >20 et <30) Averée + doute (ferritinémie < 30)	8 /20 (40%) 6/20 (30%) 14/20 (70%)	10/18 (55,55%) 2/18 (11,11%) 12/18 (66,66%)	0,52 F 0,24 F 1 F	
Epistaxis récidivants n(%) Fréquence des épistaxis n(%) : Pluriquotidiennes Quotidiennes Hebdomadaires Plus rares qu'hebdomadaires Rares	50 (92,6%) 2 (3,8%) 14 (26,9%) 11 (21,2%) 19 (36,5%) 1 (1,8%)	27 (100%) 5 (19,2%) 5 (19,2%) 5 (19,2%) 7 (26,9%) 2 (7,4%)	0,296 F <b>0,038</b> F 0,456 C 0,84 C 0,396 C NS	
Age moyen de début épistaxis années +/- écart type	15,34 +/- 10,01	14,19 +/- 7,9	0,626 S	DM : 1,14 [-3,55 à 5,85]
Ancienneté moyenne épistaxis années +/- écart type	29,3 +/- 14,73	43,4 +/- 14,66	<b>0,001</b> S	DM : -14,1 [-22,09 à -6,11]
Embolisation par Lipiodol + Glubran Patients ayant au moins une embolisation n(%) Moyenne d'embolisation +/- écart type	19 (35,2%) 0,61 +/- 1,16	22 (81,5%) 1,85 +/- 1,66	<b>&lt;0,0001</b> C <b>&lt;0,0001</b> S	DM : -1,24[-1,87 à -0,61]
Saignement digestif n(%)	9 (16,7%)	7 (25,9%)	0,324 C	
Saignement gynécologique n(%)	2/6 (33,33%)	1/5 (20%)	1 F	
Facteurs favorisants n(%) : Thrombopénie Pathologies non liées à HHT pouvant être responsables d'une anémie Présence d'un syndrome inflammatoire (CRP>10)	0 (0%) 1 (1,85%) 2 (3,7%)	0 (0%) 3 (3,7%) 2 (7,4%)	NS 0,1 F 0,6 F	

	Groupe sans anémie chronique	Groupe anémie chronique	P	IC 95%
Traitements n(%) :				
anticoagulant ou anti-agrégant	3 (5,6%)	6 (22,2%)	0,054 F	
anti-agrégant	0 (0%)	1 (3,7%)	0,333 F	
anticoagulant	3 (5,6%)	5 (18,5%)	0,109 F	
anti-fibrinolytique	2 (3,7%)	8 (29,6%)	<b>0,002</b> F	
Génétique n(%) :				
Tests réalisés	51 (94,44%)	27 (100%)	0,547 F	
HHT1	13 (27,7%)	5 (21,7%)	0,594 C	
HHT2	29 (61,7%)	17 (73,9%)	0,312 C	
HHT1/HHT2			0,49 C	
MAV n(%) :				
Présence d'au moins une MAV	37 (71,2%)	20 (74,1%)	0,784 C	
MAV pulmonaires	31 (60,8%)	13 (48,1%)	0,284 C	
MAV hépatiques	25 (50%)	16 (61,5%)	0,338 C	
MAV digestives confirmées	8 (57,1%)	9 (64,3%)	0,699 C	
MAV cérébrales	1 (4%)	1 (5%)	1 F	
MAV spinales	2 (15,40%)	0 (0%)	0,494 F	
Télangiectasies visibles	52 (98,1%)	26 (100%)	1 F	
Complications fréquentes n(%) :				
AVC/AIT	6 (11,1%)	3 (11,1%)	1 F	
MTEV	4 (7,4%)	2 (7,4%)	1 F	
HTP	0 (0%)	2 (7,4%)	0,126 F	
Insuffisance cardiaque à débit élevé	2 (4,2%)	4 (14,8%)	0,18 F	
Hyperdébit	6 (12,5%)	7 (25,9%)	0,14 C	
Hypertension portale	2 (4,4%)	2 (8%)	0,613 F	
Cholestase	6 (11,1%)	8 (29,6%)	<b>0,0038</b> F	
Abscs cérébraux	1 (1,9%)	1 (3,7%)	1 F	
Migraine	17 (81%)	6 (66,7%)	0,64 F	
Patients sous supplémentation martiale (au moins une fois) n(%) :				
IV	1 (1,9%)	13 (48,1%)	<b>&lt;0,0001</b> F	
Per os	25 (49%)	20 (74,1%)	<b>0,033</b> C	

DM : Différence moyenne ---- OR : Odds ratio ---- NS : Non significatif  
F : Test de Fisher ---- C : Test de Chi<sup>2</sup> ---- S : test de Student



Légende : p = 0,879 ; |z| valeur observée 0,1525 ; |z| valeur critique 1,96

**Figure 15** : Anémie chronique : Test de tendance de Cochran-Armitage

## **IV. Discussion**

### Données générales :

Nous retrouvons dans notre population une nette prédominance féminine avec un ratio femme/homme de 1,93. Ce ratio est surprenant du fait du mode de transmission autosomique dominant de la MRO et devrait être théoriquement proche de 1. Néanmoins cette prédominance féminine a été retrouvée dans la plupart des autres études observationnelles portant sur la MRO. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cet écart, soit une symptomatologie plus marquée de la MRO chez les femmes les amenant à consulter plus fréquemment que les hommes (sans lien avec les pertes menstruelles comme montré dans cette étude), soit du fait que les hommes semblent être moins impliqués dans le suivi de leur santé comme cela a été observé dans d'autres pathologies chroniques <sup>66</sup>.

Nos patients avaient majoritairement une mutation d'*ALK1* (65,7%) et seulement 25,7% une mutation de *ENG* ce qui diffère des données des autres études, dans lesquelles la mutation de l'endogline semble être plus fréquente (39-59%, contre 25-57% pour *ALK1* <sup>67</sup>). Cette différence peut s'expliquer par le caractère familial/génétique de la MRO. Le diagnostic d'un cas index a pour conséquence le diagnostic des apparentés, automatiquement porteurs de la même mutation. Cela peut rendre compte d'importantes disparités régionales de la prévalence des mutations.

La prévalence des épistaxis et des différentes localisations des MAV était comparable aux données de la littérature hormis pour les événements rares qui étaient légèrement surreprésentés dans notre population, mais avec le biais d'effectifs très réduits. La prévalence des MAV pulmonaires (55,7%) était supérieure à celle habituellement retrouvée (15-50%), de même que celle des AVC (11%) contre (5,5 à 9%), et ceci malgré le fait que notre population était majoritairement HHT2.

Au contraire, les MAV cérébrales étaient plus rares (2,4%) contre 10% retrouvés dans une méta-analyse. Cette différence importante peut s'expliquer par l'absence de dépistage systématique de cette localisation chez nos patients. Les pratiques et recommandations sont très différentes selon les pays (dépistage systématique des MAV cérébrales recommandé aux Etats-Unis contrairement à la France) <sup>68</sup>.

Une pathologie migraineuse était observée pour 74,2% des patients interrogés (cette donnée était absente pour 51 patients) soit une prévalence minimale probablement sous-estimée de 28% dans notre effectif. Ces données confirment l'association entre MRO et migraine, la prévalence de la pathologie migraineuse dans la population générale étant nettement inférieure. Ainsi, on notait une prévalence de 3,3% dans un registre de patients danois âgés de plus de 16 ans <sup>69</sup> et de 2,4% dans une étude croate <sup>70</sup>. Cependant la migraine n'était pas associée à la présence de MAV pulmonaires dans notre population ( $p=1$ ), probablement en raison d'un effectif insuffisant pour rechercher une différence et du fait d'un recueil non systématique de la présence d'une migraine au cours du suivi. Le second biais est lié au caractère rétrospectif de l'étude : les patients ayant une ou des MAV pulmonaires accessibles à une artério-embolisation étaient embolisés et pouvaient ne plus présenter de symptomatologie migraineuse dans les suites comme cela est rapporté dans la littérature.

Nous avons observé une prévalence importante d'évènements thrombo-emboliques veineux chez nos patients (7,3%) alors qu'une analyse des registres américains dans la population générale retrouvait une prévalence globale de 1,6% <sup>71</sup>. Des études ont retrouvé des concentrations significativement majorées en facteur de Willebrand et en facteur VIII (protéines avec une action pro-thrombogène), 70% des patients MRO ayant des valeurs supérieures aux normes <sup>72</sup>.

Ce résultat est contradictoire par rapport aux données de Donaldson, qui, ne notait pas de différence de prévalence des ETEV dans l'étude du registre de la population britannique atteinte de MRO ( $n=675$ ) <sup>73</sup>. Le résultat discordant retrouvé dans notre population pourrait être lié à la faiblesse de notre effectif.

Dans le groupe HHT2, les épistaxis semblaient moins fréquentes (test statistique non réalisé), plus de 50% des patients de ce groupe avaient des épistaxis moins fréquentes qu'hebdomadaires. Deux études notaient que les épistaxis débutaient plus tardivement dans le sous-type HHT2 par rapport au sous-type HHT1 mais étaient plus sévères et étaient traitées de façon plus agressive <sup>74 75</sup>.

Nous avons retrouvé une association significative entre HHT2 et la présence de MAV hépatiques ( $p=0.05$ ), une tendance forte en ce qui concerne la cholestase ( $p=0,089$ ) et une tendance faible pour l'insuffisance cardiaque à débit élevé ( $p=0.17$ ). Par contre, nous ne retrouvons pas de significativité mais une tendance en ce qui concerne l'association du sous-type HHT1 avec la présence de MAV



pulmonaires ( $p=0,109$ ), de MAV cérébrales ( $p=0,12$ ), d'AVC/AIT ( $p=0,09$ ) ce qui confirme les données actuelles de corrélation phénotype/génotype dans la MRO.

Étonnamment nous observons une association entre les ETEV et la forme HHT1 par rapport à HHT2 ( $p=0,02$ ), ce qui pourrait aller en faveur d'une action spécifique de l'endogline sur l'endothélium au cours d'un processus thrombotique, comme semble le montrer les résultats de plusieurs études fondamentales récentes <sup>76 77 78 79</sup>. Ces résultats doivent cependant être confirmés par des études avec des effectifs plus importants, le nombre d'ETEV étant faible dans notre population ( $n=6$ ).

#### Anémie et anémie chronique :

Il est probable qu'il y ait quelques biais de classement liés à la méthodologie de l'étude. En effet, nous ne disposons que des résultats biologiques réalisés au CHU ou transmis par le patient. Les patients étant vus en consultation en moyenne annuellement, il est possible que certains examens aient été prescrits et remis uniquement au médecin traitant.

#### Anémie

Près d'un patient sur deux présentait une anémie, ce qui souligne l'importance d'un suivi régulier et du dépistage de cette complication (53,7% de nos patients avaient présenté une anémie et 32,9% une anémie chronique). En effet, l'anémie est un des paramètres majeurs pouvant être à l'origine d'une altération de la qualité de vie susceptible d'être améliorée par son traitement <sup>80 81</sup>. Cependant, malgré un suivi régulier et des thérapeutiques parfois agressives, l'anémie reste parfois réfractaire à l'ensemble des traitements.

Une des difficultés majeures que nous avons rencontrée pour l'étude du bilan martial était l'absence de certitude quant à une éventuelle supplémentation martiale avant ou au moment du bilan biologique, celle-ci ayant pu être prescrite par le médecin traitant. Le suivi des patients MRO nécessite une collaboration et un dialogue étroits entre le médecin traitant et les différents spécialistes du centre de compétences mais les médecins traitants communiquent souvent peu d'information au médecin hospitalier, qui doit se fier aux éléments rapportés par le patient.

L'anémie au cours de la MRO est quasi exclusivement d'origine carencielle par perte excessive de fer par rapport aux apports. Dans notre étude, nous retrouvions une ferritinémie diminuée, en moyenne de 42µg/l dans le groupe anémie par rapport au groupe non anémié ( $p=0,008$ ). Mais nous n'avions pas de différence significative dans les deux groupes en ce qui concerne la présence d'une carence martiale avérée, probablement du fait d'un manque de puissance.

Sans surprise, les patients anémiés bénéficiaient plus fréquemment d'une supplémentation martiale per os et d'une supplémentation martiale IV, dont l'indication de prescription a été respectée (aucun patient non anémié ayant reçu du Fer injectable).

Les patients anémiés étaient en moyenne plus âgés de 16 ans par rapport à ceux sans anémie avec un âge moyen d'environ 55 ans dans le groupe anémie, ce qui correspond à peu près à l'âge moyen à partir duquel les MAV digestives deviennent symptomatiques <sup>82</sup>. Nous retrouvions également une association avec la présence d'un saignement digestif ( $p=0,024$ ).

La présence de ménorrhées était par contre un facteur protecteur, ce résultat est probablement biaisé par l'importance majorée de l'association avec l'âge et n'est peut-être pas indépendant. Les patients anémiés étaient diagnostiqués comme porteurs de la MRO plus tardivement, avec un âge moyen au diagnostic d'environ 43 ans versus 33 ans pour ceux sans anémie, tandis que l'âge des premières épistaxis était comparable dans les deux groupes, survenant pendant l'adolescence (vers 14-15 ans). Un diagnostic plus précoce de la MRO semble donc diminuer le risque d'anémie, cela est probablement dû à une prise en charge adaptée de cette maladie par les différents spécialistes des centres de compétences (dépistage de la carence martiale avant le stade de l'anémie, pas de geste(s) ORL inapproprié(s), traitement ORL adapté).

Les épistaxis récidivantes étaient plus fréquentes dans le groupe anémie mais peu discriminantes car concernaient 95% de nos patients ; elles étaient plus anciennes, ce qui rend compte du lien avec l'âge actuel, puisque l'âge de début des épistaxis était comparable. Nous n'observions pas de différence significative en ce qui concerne la fréquence des épistaxis entre les 2 groupes. Nous n'avions malheureusement pas de données standardisées sur la durée ou l'abondance des épisodes d'épistaxis, qui semblent être des facteurs de risque de sévérité plus importants que la fréquence. Hoag retrouvait 6 facteurs de risque indépendants de sévérité des épistaxis rapportés par les patients avec des

Odds-ratios respectivement à 1,57 pour la fréquence, à 2,17 pour la durée et à 2,45 pour l'abondance des épistaxis. Ces résultats sont à l'origine du score de sévérité « Normalized ESS » avec la pondération des différents items utilisés <sup>83</sup>.

La prise d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant était associée dans notre étude à la présence d'une anémie ( $p=0,035$ ). Devlin avait observé dans la population anglaise de MRO qu'une anticoagulation ou une anti-agrégation entraînait une majoration des saignements pour plus de la moitié des patients mais environ 40% des patients avaient des épistaxis stables et 2,5% rapportaient même une amélioration <sup>84</sup>. Les épistaxis étaient significativement plus importantes avec un traitement anticoagulant par rapport à un traitement anti-agrégant dans la même observation. Dans notre population, nous avons noté une tendance forte pour l'association d'une anémie avec la prise d'un traitement anticoagulant ( $p=0,065$ ) et pour la prise d'une anti-agrégation nous n'avions qu'un seul patient concerné. Devlin concluait que ces traitements pouvaient être utilisée avec prudence lorsqu'il existait une indication forte <sup>85</sup>.

L'association retrouvée entre hyperdébit cardiaque et anémie dans notre population est à relativiser ( $p=0,031$ ). En effet, il existe un biais important car l'hyperdébit cardiaque est un des mécanismes compensatoires d'une anémie et ceci indépendamment de la présence d'une MRO. Pour rappel, l'estimation du débit cardiaque en échographie transthoracique est fonction de la fréquence cardiaque et la tachycardie est une des premières et des plus fréquentes conséquences de l'anémie. Dans notre étude nous observions également une association de l'anémie avec la présence de MAV hépatiques ( $p=0,044$ ) qui sont potentiellement à l'origine d'un hyperdébit cardiaque. L'association entre hyperdébit cardiaque et MAV hépatique n'a pas étudiée dans notre population.

Le lien entre anémie et MAV hépatique pourrait suggérer qu'au cours de la MRO, l'évolution de l'angiomatose sur le plan microcirculatoire, qui est responsable de l'anémie, est corrélée à l'évolution de l'angiomatose sur le plan macrocirculatoire. A notre connaissance, cette donnée n'a pas été mise en évidence par d'autres études.

La méthodologie de notre étude ne permet pas de conclure formellement mais encourage à la réalisation d'autres études prospectives pour avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MRO.

Néanmoins, cette interprétation peut souffrir d'un biais majeur étant donné que l'évolution de l'angiomatose est constante avec l'âge. On constate ainsi, une pénétrance quasi complète des symptômes à compter de la 6<sup>ème</sup> décennie.

Une autre hypothèse serait que les MAV hépatiques entraînant une hypertension portale favoriseraient les saignements digestifs notamment et donc la survenue d'une anémie. Dans notre population, nous notons une tendance faible entre l'anémie et la présence d'une hypertension portale ( $p=0,13$ ) (effectif faible  $n=4$ ).

### Anémie chronique

Les résultats de l'étude de la comparaison entre le groupe anémie chronique et le groupe sans anémie chronique ne retrouvaient pas de différence significative en ce qui concerne la présence d'une carence martiale, malgré une supplémentation martiale per-os ou IV significativement plus fréquente ( $p < 0,0001$  et  $p=0,033$ ), une prise en charge ORL par sclérothérapie plus fréquente et plus souvent renouvelée ( $p < 0,0001$  ;  $p < 0,0001$ ). Les patients avec une anémie chronique étaient plus âgés ( $p < 0,0001$ ), avaient plus souvent des épistaxis pluriquotidiennes ( $p=0,038$ ), plus anciennes et bénéficiaient plus fréquemment d'un traitement anti-fibrinolytique ( $p=0,002$ ). L'ensemble rend compte d'une maladie probablement plus sévère chez ces patients avec une sévérité qui se majore avec l'âge favorisant ainsi la chronicité de l'anémie.

Il était noté une tendance forte ( $p=0,054$ ) avec la prise d'un traitement à risque hémorragique ce qui souligne la complexité de l'utilisation d'un traitement anti-agrégant ou anticoagulant chez ces patients.

La présence d'un saignement digestif ne semblait pas être associée à la chronicisation de l'anémie ( $p=0,324$ ) soulignant la prépondérance de l'atteinte ORL dans la perte excessive en fer.

### Comparaison avec l'étude de Kasthuri

Nos données sur la prévalence sont comparables aux résultats de la seule autre étude publiée en juin 2017 portant sur la prévalence de l'anémie chez les patients MRO <sup>86</sup>. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique (14 centres au Canada, aux Etats-Unis et en Europe) à partir du registre « HHT project » entre Janvier 2010 et août 2013. Sur 680 patients, 339 (50%) avaient une anémie dont l'âge moyen de découverte était de 38 ans. Les patients anémiés étaient plus âgés et bénéficiaient plus souvent de transfusion sanguine. Cependant, contrairement à notre population, il était mis en évidence une différence selon le sexe avec une prévalence de l'anémie majorée chez les femmes, notamment chez les femmes jeunes. Les prévalences s'équilibraient ensuite après l'âge de 57 ans. Nos observations discordaient avec certains résultats de cette étude. Nous notions dans notre population une moindre fréquence de l'anémie avant la ménopause, les saignements gynécologiques ne semblaient pas influencer la survenue d'une anémie.

La prévalence de l'anémie variait également dans l'étude de Kasthuri selon le type de mutation. Une mutation d'*ALK1* ou de *SMAD4* étaient plus fréquemment retrouvée dans le groupe anémie par rapport à une mutation de l'endogline. L'anémie était associée à la présence de saignements digestifs et d'épistaxis ainsi qu'à un début plus tardif des épistaxis. En analyse multivariée incluant l'étude des mutations génétiques, la présence d'épistaxis n'était plus prédictive d'anémie.

Un des biais majeurs de cette étude était que les patients étaient classés dans le groupe anémie seulement s'ils rapportaient eux-mêmes la présence d'une anémie. La présence d'une anémie était secondairement confirmée par le clinicien, il existe de ce fait un fort risque de sous-estimation. De plus, les valeurs de concentration en hémoglobine pour définir l'anémie n'étaient pas précisées et les données des examens biologiques ne couvraient qu'une courte durée de l'histoire de la maladie. Enfin, la présence de malformations artério-veineuses était recueillie mais n'a pas été étudiée.

Hoag rapportait dans une autre étude portant sur les épistaxis et leur sévérité, une prévalence un peu plus importante de l'anémie 59,8% et de 35,9% au moment du recueil avec 26,6% des patients

ayant bénéficié d'une transfusion sanguine sur une population essentiellement nord-américaine (n=894)<sup>87</sup>.

## **V. Conclusion**

En conclusion, notre étude confirme la prévalence élevée de l'anémie chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler. Environ un patient sur deux est concerné par une anémie. L'anémie est plus fréquente avec l'âge et en présence de malformations artério-veineuses hépatiques. Ce travail souligne l'importance du dépistage et du suivi de l'anémie dans cette population. Un dépistage et un traitement précoces de la maladie pourraient améliorer de façon significative la qualité de vie des patients. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour confirmer la possible corrélation entre l'évolution de l'angiomatose au niveau microcirculatoire responsable de l'anémie et celle au niveau de la macrocirculation hépatique. La méthodologie de notre étude ne permet cependant pas de conclure et encourage à la réalisation d'autres études pour avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques dans la MRO.

Ce travail fera l'objet d'une communication orale lors du prochain congrès national de la Société Nationale Française de Médecine Interne en Juin 2018 à Lyon.

# BIBLIOGRAPHIE

---

- <sup>1</sup> Westermann et al. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro Caribbean population of the Netherlands Antilles : A family screening. *Am J Med Genet A*. 2003;116:324-8.
- <sup>2</sup> Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, et al. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. *Thorax*. 2014;69:161-167.
- <sup>3</sup> Grosse SD, Boulet SL, Grant AM, Hulihan MM, Faughnan ME. The use of US health insurance data for surveillance of rare disorders : hereditary hemorrhagic Telangiectasia. *Genet Med*. 2014 Jan;16(1):33-9.
- <sup>4</sup> Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*. 1999 Jan;245(1):31-9.
- <sup>5</sup> Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat*. 2002 Feb;19(2):140-8.
- <sup>6</sup> Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. Rendu-Osler disease : clinical and molecular update. *Med Sci MS*. 2010 Oct;26(10):855-60.
- <sup>7</sup> Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France : its geographical distribution and prevalence. *Popul*. 1989;44:3-22.
- <sup>8</sup> Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, et al. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study *Thorax* 2014;69:161-167.
- <sup>9</sup> 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 Mar 6;91(1):66-7.
- <sup>10</sup> Van Gent MW, Velthuis S, Post MC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: how accurate are the clinical criteria? *Am J Med Genet A*. 2013;161A:461-466.
- <sup>11</sup> Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, Young S, Plant P, Fulop GT, Langa C, Morrell NW, Botella LM, Bernabeu C, Stevenson DA, Runo JR, Bayrak-Toydemir P. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet*. 2013;93:530-537.
- <sup>12</sup> Revencu N, Boon LM, Mendola A, et al. RASA1 Mutations and Associated Phenotypes in 68 Families with Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation. *Human Mutation* 2013;34:1632-1641.
- <sup>13</sup> Hernandez F, Huether R, Carter L, Johnston T, Thompson J, Gossage JR, Chao E, Elliott AM. Mutations in RASA1 and GDF2 identified in patients with clinical features of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genome Var*. 2015;2:15040.
- <sup>14</sup> Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, Porteous ME, Oh SP, Hale LP, Marchuk DA. A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2. *Hum mol genet* 2003 Mar;12(5):473-82.
- <sup>15</sup> Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2010;120:838-843.
- <sup>16</sup> Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. *J Pediatr*. 2013;163:179-186.
- <sup>17</sup> Bayrak-toydemir P, Mcdonald J, Markewitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006;140:463-470.
- <sup>18</sup> Hunter BN, Timmins BH, Mcdonald J, et al. An evaluation of the severity and progression of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 versus hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *Laryngoscope*. 2016;126: 786-790.
- <sup>19</sup> Gonzalez CD, Mcdonald J, Stevenson DA, Whitehead KJ, Petersen MG, Presson AP, Ding Q, Wilson KF. Epistaxis in children and adolescents with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2017 Nov; doi:10.1002/lary.27015.
- <sup>20</sup> Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2010;120:838-843.
- <sup>21</sup> Cartin-Ceba R, Swanson KL, Krowka MJ. Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest*. 2013 Sep;144(3):1033-1044.
- <sup>22</sup> Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Plauchu H, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007 Jan;86(1):1-17.

- 
- <sup>23</sup> Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet.* 2011 Feb;48(2):73-87.
- <sup>24</sup> Dupuis-Girod S and al. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration.* 2017 August;94(4):315-330.
- <sup>25</sup> Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26(9):1040-1046.
- <sup>26</sup> Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, Piantanida M, Civardi G, Quaretti P et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *Journal of Hepatology.* 1997 Jan;26(1):111-118.
- <sup>27</sup> Sabbà C, Pompili M. Review article: the hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Sep ;28(5):523-33.
- <sup>28</sup> Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26(9):1040-1046.
- <sup>29</sup> Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: results of extensive screening. *Ultraschall Med.* 2004 Sep;25(5):348-55.
- <sup>30</sup> Ravard G, Soyer P, Boudiaf M, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: helical computed tomography features in 24 consecutive patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:488-495.
- <sup>31</sup> Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study. *Neurology.* 2015 May;84(18):1886-1893.
- <sup>32</sup> Drøhse Kjeldsen A, Tørring PM, Nissen H, Andersen PE. Cerebral abscesses among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:192-197.
- <sup>33</sup> Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study. *Neurology.* 2015 May;84(18):1886-1893.
- <sup>34</sup> Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med.* 2000;248:255-262.
- <sup>35</sup> Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology.* 2000;55:959-64.
- <sup>36</sup> Brinjikji W, Nasr DM, Wood CP, Iyer VN. Pulmonary Arteriovenous Malformations Are Associated with Silent Brain Infarcts in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Patients. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44:179-185.
- <sup>37</sup> Post MC, van Gent MWF, Snijder RJ, Mager JJ, Schonewille WJ, Plokker HWM, et al. Pulmonary arteriovenous malformations and migraine: a new vision. *Respiration.* 2008;76:228-33.
- <sup>38</sup> Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME. An association between migrainous aura and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Headache.* 1993;33(1):45-148.
- <sup>39</sup> Thenganatt J, Schneiderman J, Hyland RH, Edmeads J, Mandzia JL, Faughnan ME. Migraines linked to intrapulmonary right-to left shunt. *Headache.* 2006;46:439-443.
- <sup>40</sup> Vorselaars V, Velthuis S, van Gent M, Westermann C, Snijder R, Mager J, Post M. Pulmonary Hypertension in a Large Cohort with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration.* 2017;94:242-250.
- <sup>41</sup> Revuz S, Decullier E, Ginon I, et al. Pulmonary hypertension subtypes associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia: Haemodynamic profiles and survival probability. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0184227. doi:10.1371/journal.pone.0184227.
- <sup>42</sup> Roman BL, Cuttica MJ. Classifying Pulmonary Hypertension in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Hemodynamics Matter. Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Nov 15;196(10):1244-1246.
- <sup>43</sup> Anand IS, Florea VG. High Output Cardiac Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3:151-9
- <sup>44</sup> Y Ori and al. Haemodialysis arteriovenous access a prospective haemodynamic evaluation. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:94-7.
- <sup>45</sup> Razi B, Beller RM, Ghidoni J, Linhart JW, Talley RC, Urban E. Hyperdynamic circulatory state due to intrahepatic fistula in Osler-Weber-Rendu disease. *Am J Med.* 1971;50:809-815.



- 
- <sup>46</sup> Proctor DD, Henderson KJ, Dziura JD, Longacre AV, White RI Jr. Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:115-119.
- <sup>47</sup> Chamberlain SM, Patel J, Carter Balart J, Gossage JR Jr, Sridhar S. Evaluation of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with video capsule endoscopy: a single-center prospective study. *Endoscopy.* 2007;39:516-520.
- <sup>48</sup> Ingrosso M, Sabbà C, Pisani A, Principi M, Gallitelli M, Cirulli A, Francavilla A. Evidence of Small-Bowel Involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: a Capsule-Endoscopic Study. *Endoscopy.* 2004;36(12):1074-1079.
- <sup>49</sup> Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:415-418.
- <sup>50</sup> Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C, Danesino C, Perego M, Olivieri C. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet Med.* 2014 Jan;16(1):3-10.
- <sup>51</sup> Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, et al. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2017 Aug;127(2):302-310.
- <sup>52</sup> Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *Am J Neuroradiol.* 1998 Mar;19(3):477-484.
- <sup>53</sup> Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, et al. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2017 Aug;127(2):302-310.
- <sup>54</sup> Kim H, Nelson J, Krings T, et al. Hemorrhage Rates From Brain Arteriovenous Malformation in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Stroke.* 2015;46:1362-1364.
- <sup>55</sup> Brinjikji W, Nasr DM, Cloft HJ, Iyer VN, Lanzino G. Spinal arteriovenous fistulae in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report and systematic review of the literature. *Interv Neuroradiol.* 2016 Jun;22(3):354-361.
- <sup>56</sup> Brinjikji W, Nasr DM, Cloft HJ, Iyer VN, Lanzino G. Spinal arteriovenous fistulae in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report and systematic review of the literature. *Interv Neuroradiol.* 2016 Jun;22(3):354-361.
- <sup>57</sup> Gross BA, Du R. Spinal pial (type IV) arteriovenous fistulae: A systematic pooled analysis of demographics, hemorrhage risk, and treatment results. *Neurosurgery.* 2013 Jul;73(1):141-151.
- <sup>58</sup> HAS. *Maladie de Rendu-Osler.* PNDIS Janvier 2018.
- <sup>59</sup> Kasthuri RS, Montifar M, Nelson J, Kim H, Lawton MT, Faughnan ME, et al. (2017), Prevalence and predictors of anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol.* 2017 June;92:E591-E593. doi:10.1002/ajh.24832.
- <sup>60</sup> Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Santibáñez M, et al. Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15:19. doi:10.1186/s12955-017-0586-z.
- <sup>61</sup> Geirdal AØ, Dheyauldeen S, Bachmann-Harildstad G, Heimdal K. Quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in Norway: A population based study. *Am J Med Genet.* 2012;158A:1269-1278. doi:10.1002/ajmg.a.35309.
- <sup>62</sup> Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, Assennato G, Guanti G. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 2006 May;99(5):327-334. Epub 2006 Apr 4.
- <sup>63</sup> Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study. *Neurology.* 2015 May;84(18):1886-1893.
- <sup>64</sup> De Gussem EM, Edwards CP, Hosman AE, et al. Life expectancy of parents with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Orphanet J of Rare Dis.* 2016 Apr;11:46. doi:10.1186/s13023-016-0427-x.
- <sup>65</sup> Bayrak-toydemir P, McDonald J, Markewitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A.* 2006;140:463-470.
- <sup>66</sup> Rogers RG, Everett BG, Onge JM, Krueger PM. Social, behavioral, and biological factors, and sex differences in mortality. *Demography.* 2010 Aug;47(3):555-78.
- <sup>67</sup> Boehlen F et al. *Maladie de Rendu-Osler-Weber : importance d'une prise en charge multidisciplinaire.* *Revue médicale suisse* 2016.

- 
- <sup>68</sup> Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, et al. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2017 Aug;127(2):302-310.
- <sup>69</sup> Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH, Jensen RH. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain* 2014 Oct;155(10):2005-13.
- <sup>70</sup> Vukovic-Cvetkovic V, Plavec D, Lovrencic-Huzian A. Prevalence of chronic headache in Croatia. *Biomed Res Int*. 2013;2013:837613.
- <sup>71</sup> Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *AJH* 2011 Feb;86(2):217-20.
- <sup>72</sup> Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007;98:1031-1039.
- <sup>73</sup> Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study. *Neurology*. 2015 May;84(18):1886-1893.
- <sup>74</sup> Hunter BN, Timmins BH, McDonald J, et al. An evaluation of the severity and progression of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 versus hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *Laryngoscope*. 2016;126:786-790.
- <sup>75</sup> Gonzalez CD, McDonald J, Stevenson DA, Whitehead KJ, Petersen MG, Presson AP, Ding Q, Wilson KF. Epistaxis in children and adolescents with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2017 Nov; doi:10.1002/lary.27015.
- <sup>76</sup> He XW and al. Serum levels of endocan and endoglin are associated with large-artery atherosclerotic stroke. *Clinica chimica acta* 2018 Mar;478:157-161.
- <sup>77</sup> Zhu W, Ma L, Zhang R, Su H. The roles of endoglin gene in cerebrovascular diseases. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:199-210.
- <sup>78</sup> Rossi E and al. Human endoglin as a potential new partner involved in platelet-endothelium interactions. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Oct 28.
- <sup>79</sup> Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007;98:1031-1039.
- <sup>80</sup> Patterson AJ, Brown WJ, Powers JR, Roberts DC. Iron deficiency, general health and fatigue: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Qual Life Res*. 2000;9(5):491-497.
- <sup>81</sup> Peuranpaa P and al. Effects of anemia and iron deficiency on quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jul;93(7):654-60.
- <sup>82</sup> Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:415-418.
- <sup>83</sup> Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2010;120(4):838-43.
- <sup>84</sup> Devlin, H.L., Hosman, A.E., Shovlin, C.L. Antiplatelet and antithrombotic agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2013;368:876-878.
- <sup>85</sup> Devlin, H.L., Hosman, A.E., Shovlin, C.L. Antiplatelet and antithrombotic agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2013;368:876-878.
- <sup>86</sup> Kasthuri RS, Montifar M, Nelson J, Kim H, Lawton MT, Faughnan ME, et al. (2017), Prevalence and predictors of anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol*. 2017 June;92:E591-E593. doi:10.1002/ajh.24832.
- <sup>87</sup> Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2010;120(4):838-43.

---

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Critères de Curaçao.....	13
<b>Tableau II</b> : Prévalences des principales mutations génétiques .....	14
<b>Tableau III</b> : Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	31
<b>Tableau IV</b> : Caractéristiques et comparaison des patients selon le sous-type HHT1 / HHT2.....	34
<b>Tableau V</b> : Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de l'anémie.....	41
<b>Tableau VI</b> : Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de l'anémie chronique .....	45

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Schéma représentant la voie de signalisation de BMP9/GDF2 contrôlant la phase de maturation .....	15
<b>Figure 2</b> : Schéma représentant la voie de signalisation du TGF- $\beta$ contrôlant la phase de prolifération..	16
<b>Figure 3</b> : Balance de l'angiogenèse en situation physiologique et dans la maladie de Rendu-Osler .....	16
<b>Figure 4</b> : Photographies de télangiectasies .....	17
<b>Figure 5</b> : Pyramides des âges représentant la répartition de l'âge au diagnostic par intervalle de 10 ans en fonction du sexe des patients.....	28
<b>Figure 6</b> : Diagramme représentant la répartition des résultats des tests génétiques .....	28
<b>Figure 7</b> : Diagramme représentant la répartition des épistaxis selon leur fréquence .....	30
<b>Figure 8</b> : Prévalence des signes et complications dans la population totale de patients ayant une MRO32	
<b>Figure 9</b> : Diagramme représentant le pourcentage des complications selon les mutations HHT1/HHT2	35
<b>Figure 10</b> : Diagramme représentant le pourcentage des complications selon les mutations HHT1/HHT2 .....	36
<b>Figure 11</b> : Répartition des âges au diagnostic en fonction du sous-type HHT1 ou HHT2 .....	37
<b>Figure 12</b> : Diagramme des flux .....	38
<b>Figure 13</b> : Anémie : Test de tendance de Cochran-Armitage .....	40
<b>Figure 14</b> : Graphique représentant les effectifs de patients en fonction de la fréquence des épistaxis et selon la présence ou non d'une anémie .....	43
<b>Figure 15</b> : Anémie chronique : Test de tendance de Cochran-Armitage .....	46

---

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>I.1) Epidémiologie et définition :</b> .....	<b>12</b>
<b>I.2) Physiopathologie :</b> .....	<b>14</b>
<b>I.3) Atteintes cliniques et complications de la maladie de Rendu-Osler :</b> .....	<b>17</b>
A. Epistaxis .....	17
B. Télangiectasies .....	17
C. Malformations Artério-Veineuses (MAV) pulmonaires .....	18
D. Malformations Artério-Veineuses hépatiques .....	18
E. Abscès cérébraux.....	18
F. Accidents vasculaires cérébraux (AVC/AIT) .....	19
G. Migraine.....	19
H. Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et hypertension pulmonaire .....	19
I. Hyperdébit cardiaque et insuffisance cardiaque à haut débit.....	20
J. Malformations Artério-Veineuses digestives .....	20
K. Malformations Artério-Veineuses cérébrales .....	21
L. Malformations Artério-Veineuses spinales .....	21
M. Anémie.....	21
<b>I.4) Espérance et qualité de vie :</b> .....	<b>22</b>
<b>I.5) Justifications et objectifs de l'étude :</b> .....	<b>22</b>
<b>II. PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>23</b>
<b>II.1) Patients :</b> .....	<b>23</b>
<b>II.2) Données recueillies :</b> .....	<b>23</b>
<b>II.3) Constitution des groupes :</b> .....	<b>25</b>
<b>II.4) Analyse statistique :</b> .....	<b>26</b>
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>27</b>
<b>III.1) Descriptif de la population étudiée :</b> .....	<b>27</b>
A. Données démographiques et de diagnostic .....	27
B. Atteintes et complications liées à la maladie de Rendu-Osler .....	29
C. Etude des caractéristiques selon le type de mutation .....	33
<b>III.2) Prévalence de l'anémie :</b> .....	<b>38</b>
A. Anémie .....	40
B. Anémie chronique .....	45
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>47</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>55</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>59</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>59</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>60</b>



## BACH-BUNNER Maxime

### Etude rétrospective monocentrique de la prévalence de l'anémie et des facteurs associés à l'anémie dans une population de patients atteints d'une maladie de Rendu-Osler

#### RÉSUMÉ

**Introduction :** La maladie de Rendu-Osler (MRO) ou télangiectasie hémorragique héréditaire est une maladie autosomique dominante à l'origine de multiples complications, notamment hémorragiques, pouvant être responsables d'une anémie. Nous avons voulu rechercher la prévalence de l'anémie et les facteurs associés à l'anémie.

**Patients et méthodes :** Etaient inclus tous les patients suivis au CHU d'Angers entre janvier 2012 et juillet 2017 pour une MRO confirmée génétiquement et/ou par les critères de Curaçao. L'association aux variables suivantes a été étudiée : sexe, mutation génétique, âge au diagnostic et à l'inclusion, épistaxis (âge de début, ancienneté et fréquence), numération-formule sanguine, ferritine, saignements digestifs et gynécologiques, présence de malformations artério-veineuses et leur localisation, télangiectasies, complications (AVC, événements thromboemboliques, HTAP, hyperdébit cardiaque, insuffisance cardiaque à débit élevé, hypertension portale, cholestase, abcès cérébraux, migraines), traitement anticoagulant ou anti-agrégant, sclérothérapie endonasale, supplémentation martiale per-os ou intraveineuse.

**Résultats :** Quarante-deux patients dont cinquante-quatre femmes, d'âge médian 50,66 ans [14-92] ont été inclus. Quarante-six patients (65,7%) avaient une mutation du gène *ALK1* et dix-huit (25,7%) une mutation du gène de l'endogline. La prévalence de l'anémie était de 53,7% et celle de l'anémie chronique de 32,9%.

Les patients anémiés étaient plus âgés ( $p < 0,0001$ ), avaient un diagnostic plus tardif ( $p = 0,011$ ), présentaient plus souvent des épistaxis récidivantes ( $p = 0,04$ ) et plus anciennes ( $p = 0,01$ ), présentaient plus souvent des saignements digestifs ( $p = 0,024$ ), une malformation artério-veineuse hépatique ( $p = 0,044$ ) et un hyperdébit cardiaque ( $p = 0,031$ ). Ils bénéficiaient plus souvent d'une supplémentation martiale per-os ( $p = 0,004$ ) ou IV ( $p < 0,0001$ ), d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant ( $p = 0,035$ ) et d'une sclérothérapie endonasale ( $p = 0,003$ ). La ferritinémie était inférieure en moyenne de  $42\mu\text{g/l}$  dans le groupe anémie versus groupe non anémie ( $p = 0,008$  ; IC95% [-73 à -11]). Il n'était pas retrouvé de différence selon l'âge de début des épistaxis ou selon la mutation.

**Conclusion :** Dans la MRO, l'anémie concerne un patient sur deux. L'anémie est plus fréquente avec l'âge et en présence de malformations artério-veineuses hépatiques. Ce travail souligne l'importance du dépistage et du suivi de l'anémie dans cette population.

Un dépistage et un traitement précoces de la maladie pourraient améliorer de façon significative la qualité de vie des patients.

**Mots-clés :** Maladie de Rendu-Osler, télangiectasie hémorragique héréditaire, anémie, *ENG*, *ALK1*.

### Monocentric retrospective study of the prevalence of anemia and factors associated with anemia in a population of HHT patients

#### ABSTRACT

**Introduction :** Osler-Weber-Rendu syndrome or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant genetic disorder which induces multiple complications, including hemorrhagic possibly responsible for an anemia.

We wanted to investigate the prevalence and identify associated factors of anemia.

**Patients and Method :** All patients followed at "CHU d'Angers" between January 2012 and July 2017 for HHT confirmed by genetic and/or Curaçao criteria were included, Associations with the following variables were studied: sex, genetic mutation, diagnostic and recruitment age, epistaxis (entry age, ageing and frequency), blood count, ferritin, digestive and gynecological bleeding, arteriovenous malformations and their localization, skin telangiectasias, complications (stroke, thromboembolic events, PAH, high cardiac output, high cardiac output heart failure, portal hypertension, cholestasis, brain abscess, migraine), anticoagulants or antiplatelet therapy, endonasal sclerotherapy, oral or intravenous iron supplementation.

**Results :** Eighty-two patients including fifty-four women with a median age of 50,66 years [14-92] were included. Forty-six patients (65.7%) had *ALK1* mutation and eighteen (25.7%) had *ENG* mutation. The prevalence of anemia was 53.7%, and 32,9% for chronic anemia. Anemia subjects were older ( $p < 0.0001$ ), diagnosed later ( $p = 0.011$ ), had recurrent epistaxis more frequently ( $p = 0.04$ ) older epistaxis ( $p = 0.01$ ), had more frequently digestive bleeding ( $p = 0.024$ ), hepatic arteriovenous malformation ( $p = 0.044$ ) and a high cardiac output ( $p = 0.031$ ). They were more likely to receive oral or IV iron supplementation ( $p = 0.004$ ) and ( $p < 0.0001$ ) respectively, anticoagulant or antiplatelet therapy ( $p = 0.035$ ) and had more frequently endonasal sclerotherapy ( $p = 0.003$ ). Ferritin count was lowered on average by  $42\mu\text{g/l}$  in the anemia group versus non-anemia group ( $p = 0.008$ , 95% CI [-73 to -11]). There was no difference according age of onset of epistaxis or mutation type.

**Conclusion :** Anemia affects one patient out of two in HHT. Anemia is more frequent with age and in the presence of hepatic arteriovenous malformations. This work highlights the importance of screening and monitoring anemia in this population. Screening and early treatment of HHT could significantly improve quality of life.

**Keywords :** Osler-Weber-Rendu syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia, anemia, *ENG*, *ALK1*.