

# LA MALADIE DE RENDU-OSLER : une cause rare d'encéphalopathie ammoniacale

R. DUMONT (1), J-P. LOLY (2), J. DELWAIDE (3), E. LOUIS (4)

**RÉSUMÉ :** La maladie de Rendu-Osler (MRO) ou «télangiectasie hémorragique héréditaire» (HHT pour Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia) est une affection rare, transmise sur le mode autosomique dominant. Sa prévalence est estimée à 1 pour 5.000 à 8.000 individus. Il s'agit d'une pathologie multisystémique, caractérisée par des télangiectasies cutanéo-muqueuses pouvant être associées à des malformations vasculaires au niveau pulmonaire, hépatique et cérébral.

La prévalence de l'atteinte hépatique est cliniquement estimée entre 8 et 31 %. Elle peut se révéler par les signes cliniques suivants : de l'ascite, des œdèmes des membres inférieurs, des douleurs de l'hypochondre droit, une dyspnée et, plus rarement, une encéphalopathie et une hémorragie digestive associées à une hypertension portale.

Ce cas clinique illustre la mise en évidence d'une atteinte hépatique révélée par une encéphalopathie ammoniacale associée à des anomalies iconographiques, visualisées à l'échographie-doppler et la résonance magnétique hépatique dans le cadre d'une maladie de Rendu-Osler.

**MOTS-CLÉS :** Rendu-Osler - Télangiectasie hémorragique héréditaire - Atteinte hépatique - Malformations vasculaires - Anémie ferriprive

## RENDU-OSLER DISEASE :

### A RARE CAUSE OF AMMONIA ENCEPHALOPATHY

**SUMMARY :** Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) also known as Rendu-Osler disease is a group of related disorders inherited in an autosomal dominant fashion and characterized by the development of arteriovenous malformations (AVM) in the skin, mucous membranes, and/or internal organs such as the brain, lungs, and liver.

The prevalence of liver involvement is clinically estimated between 8 and 31 percent. It can be revealed by the following clinical signs : ascites, edema of the lower extremities, abdominal pain, dyspnea, and, rarely, hepatic encephalopathy and gastrointestinal bleeding associated with portal hypertension. This case illustrates the highlight of liver damage revealed by an ammonia encephalopathy associated with iconographic anomalies on ultrasonography and magnetic resonance liver as part of Rendu-Osler disease.

**KEYWORDS :** Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia - Arteriovenous malformations - Iron deficiency anemia

## CAS CLINIQUE

En novembre 2012, Monsieur R, âgé de 64 ans, présente un épisode d'hémoptysie sans autre plainte ni symptôme associé, hormis des épistaxis itératifs sur une maladie de Rendu-Osler connue. A noter dans les antécédents du patient : une BPCO modérée (stade 2 selon le GOLD 2009), un diabète de type II insulino-requérant, une fibrillation auriculaire consacrée, une hypertension artérielle traitée, un syndrome d'apnées du sommeil, un arrêt récent d'un tabagisme actif de 50 paquets/année, une maladie de Rendu-Osler connue de longue date et suivie en ORL (épistaxis fréquentes et résections de télangiectasies palmaires et plantaires à plusieurs reprises). Le scanner thoracique met en évidence de multiples malformations artérioveineuses anévrismales péri-centimétriques, ainsi qu'une lésion pulmonaire suspecte au niveau du lobe supérieur gauche qui, après biopsie, s'est révélée être un adénocarcinome classé cT2N2 avec bilan d'extension négatif (Figures

1A et 1B). Un traitement par chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et d'alimta est instauré. Cinq jours après la première cure de chimiothérapie, le patient est amené par sa femme aux Urgences pour un état de confusion et d'agressivité présent depuis la veille.

*Protocole :* adénocarcinome de 32 mm de grand axe visualisé dans le lobe supérieur gauche (flèche Figure 1A). Multiples malformations artérioveineuses anévrismales péri-centimétriques au niveau des lobes inférieurs (flèche Figure 1B).

L'examen clinique met en évidence une désorientation spatio-temporelle sans autres anomalies cliniques, hormis une irrégularité du pouls (FA consacrée).

La biologie révèle une insuffisance rénale aiguë (urée à 2,29 mg/dl (vn : 0,17-0,55) et créatinine à 4,74 mg/dl (vn : 0,72-1,18)), une anémie microcytaire ferriprive à 10,8 g/dl (vn 13-17,80) accompagnée d'une hypoprotéïnémie (protéine totale à 63 g/l (vn : 66-83) et albumine à 37 g/l (vn 36-49)). On observe une altération des tests hépatiques avec une bilirubine conjuguée à 5 mg/l (vn : 1,0-3,8) et des  $\gamma$ GT à 85 U/l (vn : 5-50), pas d'hypoplaquetose. L'ionogramme est normal, hormis une légère hypochlorémie à 92 mmol/l (vn : 98-108). La ponction lombaire ne révèle pas d'information pertinente pour la mise au point.

(1) Etudiant en médecine, ULg.

(2) Assistant, (3) Professeur, Université de Liège. Hépatologue, (4) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.



Figure 1 A. CT thoracique - C, coupe frontale

Le scanner cérébral est également sans particularité. L'électroencéphalogramme atteste d'une encéphalopathie modérée. La confusion disparaît rapidement avec l'amélioration de la fonction rénale. Le diagnostic retenu est un épisode de confusion attribuable à un contexte d'insuffisance rénale aiguë dans les suites d'une chimiothérapie à base de cisplatine.

Un mois plus tard, le patient présente à nouveau un épisode de confusion spontanément résolutif sans qu'aucune étiologie précise ne puisse être clairement mise en évidence. Il est procédé à une lobectomie supérieure gauche pour résection de l'adénocarcinome pulmonaire, associée à de la radiothérapie adjuvante. L'évolution clinique du patient est excellente.

Cinq mois après l'intervention chirurgicale, le patient présente un nouvel épisode de confusion avec un astérisis, des paramètres cliniques normaux associés à la biologie d'un taux d'ammoniac veineux à 182  $\mu\text{mol/l}$  (vn <75), d'une anémie microcytaire ferriprive à 8,1g/dl sans signe franc de cytolyse ni de cholestase, juste des GGT à 70 U/l (vn : 5-50), une insuffisance rénale chronique avec une GFR estimée à 25 ml/min (urée à 0,74mg/dl et créatinine à 26 mg/l).

L'échographie-Doppler abdominale met en évidence une hépatopathie diffuse de surcharge avec une turgescence des veines sus-hépatiques, de la veine cave inférieure et de la veine porte atteignant un calibre de 1,6 cm. La RMN abdominale (Figure 2) atteste d'une hépatomégalie à contours lobulés et d'aspect micronodulaire, de la présence de shunts porto-caves multiples et de tailles variables, ainsi que d'une dilatation des veines sus-hépatiques et de la veine cave inférieure. A noter que d'autres prélèvements ont été réalisés afin d'exclure une autre cause d'hépatopathie (sérologies hépatites A, B et C négatives, IgG EBV +, IgG CMV+, alpha-foetoprotéine 1,1  $\mu\text{g/l}$  (vn<10)). On évoque, dès lors, le diagnostic de pseudocirrhose de Rendu-Osler.



Figure 1 B. CT thoracique - C, coupe transversale

## DISCUSSION

La maladie de Rendu-Osler (MRO) ou «télangiectasie hémorragique héréditaire» (HHT pour Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia) a été décrite pour la première fois en 1864 (1) comme étant une atteinte familiale caractérisée par des anomalies de structures vasculaires causant des épistaxis ainsi que des saignements du tractus gastro-intestinal. Cette maladie a été définie par le français Henri Rendu en 1886 (2) ainsi que le canadien William Osler en 1901 (3). Le terme «télangiectasie hémorragique héréditaire» a été suggéré par Hanes (4) et est encore, à l'heure actuelle, fréquemment employé. Cette pathologie se caractérise par la présence de multiples malformations artérioveineuses (MAV) au niveau de la peau, des surfaces cutanéo-muqueuses et au niveau d'organes internes tels que les poumons, le foie et l'encéphale.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La MRO (HHT) est une des affections héréditaires transmises sous le mode autosomique dominant. Les études épidémiologiques actuelles estiment la prévalence entre 1 pour 5.000 à 8.000 individus (5, 6), plus importante (1:1.330) au sein de communautés isolées comme les Antilles Néerlandaises (Curaçao et Bonaire) (7) et imputable à l'effet fondateur (8). La majorité des individus atteints n'en sont pas conscients (8), la prévalence est donc potentiellement sous-évaluée.

*Protocole* : hépatomégalie à contours lobulés et d'aspect micronodulaire, visualisation de shunts porto-cave multiples de tailles variables (flèche), dilatation des veines sus-hépatiques et de la veine cave inférieure. Splénomégalie homogène.



Figure 2. IRM sans contraste, coupe transversale

## PHYSIOPATHOLOGIE

La MRO est transmise selon un mode autosomique dominant avec de rares cas de mutations sporadiques. Les études génétiques ont mis en évidence la participation d'au moins trois gènes contribuant à la genèse de la maladie. Ceux-ci codent pour des protéines qui interagissent avec la superfamille du «Transforming Growth Factor» (TGF)- $\beta$  (9). Lorsque ces protéines sont mutées, elles aboutissent à des anomalies de l'angiogenèse avec un état hyperprolifératif. A l'heure actuelle, deux des trois gènes impliqués sont relativement bien connus, contrairement au troisième qui est moins fréquemment impliqué et connu depuis moins de temps :

- le gène ENG, codant pour l'endogline (un récepteur au TGF- $\beta$  de type III), localisé sur le chromosome 9 (locus 9q34) (9-11);
- le gène ACVRL1, codant pour un récepteur membranaire à activité sérine-thréonine-kinase (ALK-1), localisé sur le chromosome 12 (locus 12q11-14). Les patients présentant cette mutation sont repris sous la dénomination de «HHT de type II», ceux présentant la mutation sur le gène ENG sont, quant à eux, repris sous la dénomination de «HHT de type I» (10, 12, 13).
- le gène MADH4, codant pour la protéine SMAD 4, située sur le chromosome 18 (locus 18q21.1) (14). Cette mutation est retrouvée chez seulement 1 à 2 % des malades. Elle est moins bien connue à l'heure actuelle, mais signalons néanmoins son association à la polypose juvénile (15).

Actuellement, plus de 800 mutations différentes concernant les gènes ENG et ACVRL1 sont répertoriées (16). Les corrélations entre le génotype et son expression phénotypique ne sont pas encore clairement établies. Il semblerait cependant que l'atteinte hépatique comme celle retrouvée chez Monsieur R, soit plus fréquemment associée à des mutations du gène ACVRL1 et, plus rarement, à des mutations du

gène ENG. Aucune étude génétique n'a cependant été réalisée chez Monsieur R, et nous ne disposons pas non plus d'analyse génétique au sein de sa famille.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Les différentes manifestations cliniques possibles sont relativement nombreuses en fonction de la localisation des malformations vasculaires. Celles-ci sont rarement présentes à la naissance, mais se développent et empirent généralement avec l'âge.

### Télangiectasies et épistaxis

Les épistaxis spontanés et récurrents représentent la manifestation cardinale de la maladie et la plus communément rapportée chez plus de 90 % des patients, la plupart du temps avant l'âge de 20 ans (17). Il s'agit là d'un élément clinique évident et précoce de la maladie. Ces saignements peuvent être responsables d'une anémie ferriprive chronique et nécessitent des transfusions sanguines ainsi qu'une supplémentation ferrique adaptée. Les télangiectasies sont typiquement visualisées au niveau des lèvres, de la langue, de la muqueuse de la cavité buccale ainsi qu'aux extrémités palmo-plantaires.

Monsieur R a bénéficié de différentes techniques de coagulation avec, parfois, le recours à des transfusions sanguines pour ses épistaxis itératifs. Il a également subi plusieurs interventions de résection chirurgicale pour des lésions palmo-plantaires.

### Malformations artério-veineuses viscérales (MAVs viscérales)

L'anomalie vasculaire de base est un shunt vasculaire, une télangiectasie qui évolue au cours du temps au niveau de la jonction capillaire et aboutit, *in fine*, à la formation d'un shunt artério-veineux pouvant se situer au niveau pulmonaire, hépatique, gastro-intestinal ainsi qu'au niveau du système nerveux central. Les conséquences sont variables d'un individu à l'autre et sont tributaires de la taille, du nombre ainsi que de la localisation de ces MAVs.

### Malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVs pulmonaires)

La prévalence de l'atteinte pulmonaire est estimée à 50 % des malades; elle est majoritairement asymptomatique, mais potentiellement grave au vu des complications qu'elle peut entraîner. En présence d'un shunt droit-gauche,

des embolies paradoxales au niveau cérébral peuvent apparaître ainsi que des complications infectieuses (méningite, abcès cérébral, anévrysmes mycotiques) et ce, à cause de la perte de la fonction de «filtration antibactérienne» du poumon (18-20). Elle peuvent entraîner une hypoxémie, des hémoptysies ainsi que des hémothorax. Le diagnostic des MAVs pulmonaires est réalisé par CT-scan ou par ETTC (échographie de contraste transthoracique).

Des MAVs pulmonaires sont présentes chez Monsieur R (Figure 1), mais n'ont vraisemblablement jamais eu de manifestations cliniques. L'épisode d'hémoptysie décrit dans la présentation clinique est attribuable à la pathologie néoplasique du patient et non à la présence des MAVs pulmonaires.

#### *Malformations artério-veineuses hépatiques (MAVs hépatiques)*

La prévalence de l'atteinte hépatique varie en fonction des moyens diagnostiques utilisés : elle est évaluée entre 8-31 %, 33-72 %, 67-74 % et 90 % respectivement pour les séries cliniques, échographiques, scannographiques et enfin autopsiques (19-22). La variation des résultats peut être, en partie, imputée à la proportion hommes/femmes différente dans les études puisqu'on a constaté une expression sexe-dépendante de l'atteinte hépatique plus fréquente et plus sévère chez la femme (19). Contrairement au niveau de la localisation pulmonaire qui semble être plus fréquente chez les malades mutés au niveau du gène de l'endogline, on retrouve une prévalence accrue de la localisation hépatique pour les mutations du gène ACVRL1 (23). Bien que la prévalence soit importante, seulement 8 % des patients avec une atteinte hépatique imputable à une MRO sont symptomatiques (24).

On décrit trois types de shunts intra-hépatiques : entre l'artère hépatique et la veine porte, entre l'artère hépatique et les veines sus-hépatiques ainsi qu'entre la veine porte et les veines sus-hépatiques. Ces anomalies vasculaires sont responsables de phénomènes ischémiques et accompagnées secondairement d'une atrophie de certains territoires vasculaires avec une hypertrophie compensatrice des segments hépatiques voisins ainsi que l'apparition d'aspect de foyers micronodulaires, aboutissant au dysmorphisme pseudo-cirrhotique de Rendu-Osler. *In fine*, ces malformations vasculaires peuvent aboutir à une hypertension portale sans insuffisance hépatocellulaire, à une insuf-

fisance cardiaque à haut débit et à une ischémie biliaire, voire plus rarement mésentérique (21). L'insuffisance cardiaque à haut débit est la complication la plus fréquente des MAVs hépatiques et est observée dans plus de 50 % des cas (19-21). Elle requiert une attention particulière, car son développement est insidieux. Les signes cliniques sont une dyspnée d'effort et une asthénie. D'autres signes peuvent ensuite apparaître, fibrillation auriculaire par dilatation atriale avec des manifestations d'insuffisance cardiaque droite premièrement et gauche secondairement. Signalons également la présence, dans près de la moitié des cas, de tumeurs hépatiques avec des caractéristiques radiologiques et histologiques d'hyperplasie nodulaire focale (34). L'examen de référence pour le diagnostic de l'atteinte hépatique de la MRO est l'angiographie sélective de l'artère hépatique. Cependant, comme il s'agit d'un examen invasif de réalisation difficile, c'est le scanner multibarettes, l'angiographie IRM ou l'échographie-Doppler, non invasifs, qui sont proposés pour le diagnostic ainsi que pour le suivi de l'atteinte hépatique du Rendu-Osler. L'écho-Doppler est considéré comme suffisant pour être recommandé comme examen d'imagerie en première intention lors de la prise en charge des patients atteints de Rendu-Osler (25). Elle permet de rendre compte du calibre de l'artère hépatique ainsi que des modifications circulatoires au sein de cette même artère hépatique et de ses branches, du tronc portal et des veines hépatiques.

Dans le cas de Monsieur R, l'IRM met en évidence des shunts porto-caves (Figure 2) responsables d'une encéphalopathie ammoniacale. L'insuffisance rénale chronique du patient n'a pas autorisé l'injection de produit de contraste qui aurait peut être permis de visualiser d'autres shunts vasculaires. Signalons que l'écho-Doppler réalisée n'a guère permis de mettre en évidence de dilation de l'artère hépatique. Ceci conforte les données statistiques de moindre sensibilité diagnostique de l'échographie. Dans le cas présent, par ailleurs, il s'agit de shunt porto-caves plutôt que de shunt concernant l'artère hépatique.

#### *Malformations artério-veineuses gastro-intestinales (MAVs gastro-intestinales)*

Entre 15 et 30 % des malades présentent des MAVs gastro-intestinales responsables de saignements gastro-intestinaux également dus à des télangiectasies muqueuses. Elles peuvent

être localisées sur l'ensemble du tractus digestif mais les atteintes gastriques et duodénales sont les plus fréquentes. Les saignements apparaissent plus souvent après 40 ans et lorsqu'ils sont présents, contribuent à l'anémie ferriprive chronique dont souffrent fréquemment les patients atteints de MRO (18). Les modalités diagnostiques de l'atteinte gastro-intestinale sont l'endoscopie conventionnelle couplée à la réalisation d'une endoscopie par vidéo-capsule.

#### *Malformations artério-veineuses cérébrales (MAVs cérébrales)*

Des malformations artérioveineuses cérébrales sont présentes chez 5 à 15 % des patients. Il n'y a pas vraiment de spécificité de l'atteinte neurologique et tout type de malformation vasculaire peut être observé. On remarque, néanmoins, que les MAVs les plus volumineuses sont observées chez l'enfant en opposition aux petites MAVs qui sont plus fréquemment observées à des âges plus avancés. Les manifestations de ces lésions peuvent survenir sous forme de céphalées et d'accidents hémorragiques aigus variables en fonction de la localisation des malformations (19, 20). Les modalités diagnostiques sont : le scanner, l'IRM ainsi que l'angiographie et l'écho-Doppler.

#### *DIAGNOSTIC*

Le diagnostic de la MRO est essentiellement clinique et repose sur les critères de Curaçao, publiés en 2000, du nom du lieu de la conférence où ils ont été discutés (26). Le diagnostic de MRO peut donc être évoqué selon les critères suivants : des épistaxis itératives, des télangiectasies multiples de localisations typiques (lèvres, nez, cavité buccale et doigts), la présence d'une histoire familiale de MRO (parent au premier degré), des lésions viscérales (télangiectasies gastro-intestinales, MAVs pulmonaire/hépatique/cérébrale). Le diagnostic est certain si au moins trois critères sont présents, il est possible ou suspecté si deux critères sont présents et improbable si un seul critère est présent. Concernant Monsieur R, le diagnostic de MRO n'a pu être définitivement posé qu'après la mise en évidence des atteintes viscérales. Il était auparavant «faussement établi» puisque uniquement possible/suspectable avant la visualisation des atteintes pulmonaires et hépatiques.

#### **TRAITEMENT**

##### *TRAITEMENT DES TÉLANGIECTASIES, DES ÉPISTAXIS ET DE L'ANÉMIE*

La prise en charge des épistaxis est un des principaux problèmes de la MRO. Le traitement repose, en première intention, sur des manœuvres de compression digitale et l'utilisation de tampons hémostatiques. Le recours à des techniques de coagulation, d'embolisation sélective ou de ligature vasculaire chirurgicale peut parfois être proposé. Les œstrogènes et les progestatifs ont un certain succès (27). Cependant, leur utilisation est problématique chez l'homme et débattue chez la femme au-delà de 50 ans en raison du risque carcinologique et cardiovasculaire (prothrombotique). L'anémie et la carence martiale imputables aux hémorragies itératives ont un retentissement sur la qualité de vie des patients du fait de l'asthénie et de la dyspnée qu'elles induisent. Une substitution martiale peut être proposée, mais se révèle généralement insuffisante et mal tolérée; dès lors, le recours à la supplémentation intraveineuse peut s'avérer nécessaire. Le recours à des transfusions sanguines n'est pas exceptionnel et s'est avéré nécessaire à plusieurs reprises pour Monsieur R.

##### *TRAITEMENT DE L'ATTEINTE PULMONAIRE*

La vaso-occlusion artérielle pulmonaire est le traitement de choix (généralement contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle pulmonaire) (8). Elle permet de prévenir, entre autres, l'hypoxémie secondaire au shunt droit-gauche et est, en particulier, indiquée en présence d'un vaisseau nourricier dont le calibre est supérieur à 3 mm. Son intérêt dans la prévention des complications emboliques est moins évident.

##### *TRAITEMENT DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE*

Elle ne nécessite aucun traitement lorsqu'elle est asymptomatique. Néanmoins, l'insuffisance cardiaque à haut débit requiert un traitement médical adapté (restriction hydro-sodée, diurétiques, bêtabloquants et traitement des troubles rythmiques possibles comme la FA). L'hypertension portale répond à une prise en charge similaire à celle des patients cirrhotiques. L'indication de transplantation est encore débattue, mais peut être proposée en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit (28). L'embolisation des shunts par voie radiologique n'est guère recommandée vu le risque de nécrose

hépatique ou biliaire. L'utilisation d'inhibiteurs de l'angiogenèse comme le bévécizumab (Avas-tin®), un anticorps monoclonal anti-VEFG, a été proposée. Elle diminuerait le recours à la transplantation hépatique et améliorerait, voire normaliserait, le débit cardiaque (29, 30).

Il est intéressant de noter que les individus atteints de MRO présentent un risque thrombo-embolique plus important que dans la population générale (31). Une étude récente réalisée sur 379 patients atteints de MRO a mis en lumière que la prise d'anticoagulants et d'anti-agrégants augmentait, évidemment, le risque hémorragique et la fréquence de celui-ci, mais de manière moins prononcée pour de faibles doses d'antiagréants. La prudence d'utilisation et l'application de critères d'indications rigoureux sont donc essentielles dans le cadre de la MRO (32).

#### Traitement de l'atteinte gastro-intestinale

Les traitements médicamenteux n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des complications hémorragiques digestives, la prise en charge de celles-ci repose donc sur le traitement endoscopique par coagulation au plasma Argon ou via laser YAG.

#### Traitement de l'atteinte cérébrale centrale

Seules les MAVs cérébrales compliquées doivent bénéficier d'un traitement qui consiste en une résection chirurgicale ou une embolisation.

### RENDU-OSLER ET RISQUE ONCOLOGIQUE

Il est approprié de soulever l'éventuelle implication de la MRO dans l'incidence des pathologies oncologiques au vu des troubles de l'angiogenèse associée. Une étude intéressante a révélé les résultats suivants : la fréquence moindre de néoplasie pulmonaire, une fréquence accrue de néoplasie mammaire et une incidence similaire de néoplasie prostatique et colo-rectale avec, cependant, une prévalence accrue de néoplasie colo-rectale chez les jeunes patients avec MRO (33). Signalons également que la mutation ALK1 décrite dans la MRO n'a pas de lien avec le réarrangement EML4-ALK impliqué dans certaines néoplasies pulmonaires bien connues des pneumo-oncologues.

### CONCLUSION

L'atteinte hépatique constitue une des complications fréquentes de la maladie de Rendu-Osler. Elle est asymptomatique chez plus de la moitié des patients. Il est actuellement admis, qu'il est nécessaire de réaliser une échographie Doppler hépatique lors du bilan initial, ainsi que lors du suivi et ce, même si les patients sont asymptomatiques. Le diagnostic des lésions hépatiques est capital vu les répercussions, notamment cardiaques, qu'elles entraînent. Cette atteinte peut ainsi être dépistée précocement chez ces patients, pour lesquels une transplantation, ou une autre option de prise en charge, peut, dès lors, être envisagée. Les modulateurs de l'angiogenèse constituent une voie thérapeutique d'avenir.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Sutton HG.— Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. *Medical Mirror*, 1864, 1, 769.
2. Rendu M.— Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz Hop Paris*, 1886, 135, 1322–6.
3. Osler W.— On multiple hereditary telangiectases with recurring hemorrhages. *QJM*, 1907, 1, 53–8.
4. Hanes FM.— Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hospital*, 1909, 20, 63.
5. Garg N, Khunger M, Gupta A, et al.— Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med*, 2014, 5, 191–206
6. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al.— Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mut*, 2002, 19, 140–8.
7. Westermann CJ, Rosina AF, Vries VD, 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*, 2003, 116, 324–8.
8. Lesca G, Genin E, Blachier C, et al.— Hereditary hemorrhagic telangiectasia: evidence for regional founder effects of ACVRL1 mutations in French and Italian patients. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16, 742–9.
9. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al.— Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*, 1994, 8, 345–51.
10. Lesca G, Plauchu H, Coulet F, et al.— Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Hum Mutat*, 2004, 23, 289–99.
11. Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, et al.— Endoglin expression is reduced in normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Am J Pathol*, 2000, 156, 911–23.

12. Berg JN, Gallione CJ, Stenzel TT, et al.— The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Am J Hum Genet*, 1997, **61**, 60–7.
13. Pece-Barbara N, Cymerman U, Vera S, et al.— Expression analysis of four endoglin missense mutations suggests that haploinsufficiency is the predominant mechanism for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Hum Mol Genet*, 1999, **8**, 2171–81.
14. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al.— A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*, 2004, **363**, 852–915.
15. Gallione C, Aylsworth A, Beis J, et al.— Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A*, 2010, **152A**, 333–9.
16. University of Utah, Department of Pathology.— HHT Mutation Database, <http://www.hhtmutilation.org>. Consultation du 21 décembre 2014.
17. Plauchu H, de Chadavian JP, Bideau A, et al.— Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet*, 1989, **32**, 291.
18. Stabile Ianora AA, Memeo M, Sabba C, et al.— Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multidetector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology*, 2004, **230**, 350–9.
19. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al.— A. Liver involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia of Rendu-Osler disease. *Dig Liv*, 2005, **37**, 635–45.
20. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al.— Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int*, 2006, **26**, 1040–6.
21. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al.— Liver disease in patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 931.
22. Ocran K, Rickes S, Heukamp I, et al.— Sonographic findings in hepatic involvement of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Ultraschall Med*, 2004, **25**, 191–194.
23. Sabba C, Pasculli G, Lenato GM, et al.— Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost*, 2007, **5**, 1149–57.
24. Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, et al.— Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology*, 2008, **48**, 1377–9.
25. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, et al.— Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs. multislice computed tomography study. *J Hepatol*, 2008, **48**, 811–20.
26. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al.— Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*, 2000, **91**, 66–67.
27. Jameson JJ, Cave DR.— Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*, 2004, **114**, 705–709.
28. Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, et al.— Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl*, 2010, **16**, 340–7.
29. Bose P, Holter JL, Selby GB.— Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 2143.
30. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al.— Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*, 2012, **307**, 948–55.
31. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al.— Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*, 2008, **63**, 259.
32. Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL.— Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 2013, **368**, 876–878.
33. Hosman AE, Devlin HL, Silva MB, et al.— Specific cancer rates may differ in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia compared to controls. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, **8**, 19.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr E. Louis, Gastro-Entérologie, CHU de Liège, site Sart Tilman, 4000 Liège.  
Email : edouard.louis@ulg.ac.be