



HAL
open science

**Etude phénotypique et génotypique de l'hypertension
pulmonaire associée à la maladie de Rendu-Osler.
Corrélation à la survie**

Sabine Revuz

► **To cite this version:**

Sabine Revuz. Etude phénotypique et génotypique de l'hypertension pulmonaire associée à la maladie de Rendu-Osler. Corrélation à la survie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01732375

HAL Id: hal-01732375

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732375>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Sabine REVUZ

Le 13 mai 2015 à Nancy

**Etude phénotypique et génotypique de l'hypertension
pulmonaire associée à la maladie de Rendu-Osler.
Corrélation à la survie.**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Denis WAHL
M. le Professeur Ari CHAOUAT
M. le Professeur Éric HACHULLA
M. le Docteur Philippe CARASSOU

Président de thèse
Juge
Juge et directeur de thèse
Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -
François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre
GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise
MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Professeure Eliane ALBUSSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Juge et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Wahl,

Professeur de chirurgie vasculaire et de médecine vasculaire,
Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.

Vous nous avez initiée à la médecine vasculaire.

Nous vous remercions de votre enseignement.

Nous vous sommes reconnaissante de nous avoir permis de partir
recueillir les données de ce travail.

**A notre Juge,
Monsieur le Professeur Chaouat,**

Professeur de pneumologie,

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous espérons en être digne.

A notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Hachulla,

Professeur de médecine interne,

Vous nous faites le très grand honneur de diriger et d'encadrer cette thèse. Votre présence à Nancy nous honore.

Nous vous remercions de votre enseignement, votre pédagogie, votre soutien constant tout au long de notre travail.

Nous espérons que ce travail sera digne de votre confiance.

Veillez trouver l'expression de notre profonde gratitude.

**A notre Juge,
Monsieur le Docteur Carassou,**

Docteur en médecine interne,

Nous te remercions chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour ta rigueur de travail et ton soutien dès nos premiers pas
d'interne.

**A notre Maître,
Monsieur le Professeur Kaminsky,**

Professeur de médecine interne,

Nous vous sommes reconnaissante de nous avoir acceptée dans cette discipline et d'être à l'initiative de ce travail.

Nous espérons qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

Nous vous remercions de votre enseignement, votre écoute et votre confiance.

A tous ceux qui ont rendu ce travail possible

A Madame le Docteur S. Dupuis-Girod pour la mise à disposition des données de la base nationale et l'encadrement de ce travail.

A Madame Decullier pour votre analyse statistique.

A Monsieur le Professeur Lamblin pour votre expertise des données de cathétérisme, vos commentaires et corrections qui m'ont permis de mieux appréhender l'hypertension pulmonaire, votre réactivité et votre soutien.

A Madame le Docteur Ginon pour votre expertise des données de cathétérisme.

A Madame C. Paez pour votre aide dans l'exploration de la base.

A Monsieur le Professeur Hatron pour m'avoir accueillie avec bienveillance dans votre service pendant ces six mois.

A Madame le Docteur A-C Simon, pour ta correspondance et ton aide précieuse dans la réflexion sur les HTP.

A Mesdames et Messieurs les Professeurs et Docteurs Carette, Lacombe, Rivière, Harlé, Fraisse, Lavigne et Lorcerie pour m'avoir permis de consulter les dossiers de vos patients, et à vos secrétaires.

A Thomas, pour ton aide dans le recueil.

A nos Maîtres et à mes compagnons d'internat

A l'équipe d'hématologie ; merci à Oana pour ta gentillesse, au Dr Cyrille Hulin pour votre accompagnement. A mes co-internes Rostane, Manal, Racha, Chichi et Maria pour ces premières émotions.

A l'équipe de médecine A de Verdun ; merci aux Drs Bindi et Gilson et à Assetou pour votre vision de la médecine empreinte d'humanisme et votre sens du compagnonnage. Merci à Lucile et Yohann pour ce très bon semestre. A Kim, Anne-France, Marion K, Soydan et tous les autres.

A l'équipe de MIT : Lorraine, Sandrine, François, Vincent (Chef, oui Chef) pour votre rigueur et votre enseignement. A Rostane, Virginie, Canard (et le partage d'un bureau). A Dorothée, Martine, Tania et les autres. A Colette et Marie-Jo efficaces, sympathiques et patientes quant à mes efforts de dictée.

A l'équipe de MIMOS et ce déménagement réussi. A Shirine et ton accompagnement dynamique dès le début, ma voisine d'Ardèche. A Elisabeth et au compte du nombre de codons, à la sablothérapie.

A l'équipe des soins de Gériatrie pour votre dynamisme et votre gentillesse.

A l'équipe de médecine interne de Lille pour ces six bons mois dans le Nord : Monsieur le Professeur Launay, Nonol, Nonoch et Chloé ; Capu, Céline, Clémentine, Mathieu, Marie, Pascal et Romain. Et le karaoké...

A l'équipe de médecine vasculaire. A Stéphane pour votre disponibilité. A Elisabeth, parlons des échanges.

A l'équipe de la Réa de Mercy : merci à tous de m'avoir fait découvrir le côté obscur, perdre puis retrouver mon guide. A Guillaume « Von Luis » pour ces grandes semaines, Yoann et nos gardes à thème DV, Jessica

et mes Swan compliquées. A cette ambiance conviviale et détendue avec mon bon Benoît, Catherine et nos covoiturages, JR, Kevin, Sarah, Vincent.

A l'équipe de Belle Isle : Aux Drs Guichard, Kawski et Maurier pour le partage de vos connaissances et votre confiance. A toute l'équipe, ne changez rien. A Claire (je n'oserais jamais toucher à tes Prince).

A l'équipe du DMIIC que je (re)découvre.

A mes « co-internistes » et associés : Manal, Alexandre, Clémence, Elisabeth, Rostane, Mathieu, Caro, Thomas, Julien, Joris, Antoine, Aude, Fatima, Virginie, Estelle, Laurent et ton humour, et tous les autres.

A mes proches

A mes parents, merci pour votre présence constante et affectueuse à mes côtés.

A Nadia, Clément et Mia, la 8^e merveille : pour votre soutien infaillible, les sessions de rattrapage Powerpoint/Excel avec vous, vos précieuses relectures et toutes les fois où je suis passée à Lyon.

A Manolito, pour ton écoute et tes bons conseils même à 7000 km. A nos retrouvailles aux quatre coins de France.

A Eddy, pour ton soutien et ton sourire au quotidien.

A mes Grands-Parents : merci d'être présents.

A ma Grand-Mère.

A mes beaux-parents et beaux-frères, pour votre accueil chaleureux dans votre famille.

A la famille Testud depuis toujours.

Aux Ardéchois de cœur : Charlotte, Emilie, Paul et Pioupiou.

A Colette et Laetitia, en attendant notre prochain voyage.

A Kiki et ta petite famille.

A Virginie, aux rires et aux larmes depuis ce premier jour à Brabois.

Aux habitants du 23 pour ces bons mois avec vous : Antoine, Bastienne, Coralie, Gaby, Jérôme et Paul.

Et à tous ceux que je n'ai pas pu citer...

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Abréviations utilisées:

ALK1: Activine Like Receptor type I
BMP2: Bone morphogenetic protein receptor type II
DC: Débit Cardiaque
ENG: Endogline
HHT: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTP : Hypertension pulmonaire
IC : Index Cardiaque
MAV : Malformation artérioveineuse
PaO₂ : Pression artérielle en oxygène
PAPd : Pression Artérielle Pulmonaire diastolique
PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne
PAPO : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion
PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique
POD : Pression de l'Oreillette Droite
RO : Rendu-Osler
RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires
TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TPG: Gradient Trans Pulmonaire
TGF β : Transforming Growth Factor β
UW: Unités Wood
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

PREMIERE PARTIE : GENERALITES	22
I. Introduction	23
II. Maladie de Rendu Osler	24
1. Diagnostic de la maladie de RO.....	24
2. Physiopathologie.....	24
3. Phénotype clinique de la maladie de RO	26
4. Traitements	27
III. Hypertension pulmonaire	28
1. Définition.....	28
2. Moyens diagnostiques	28
3. Classification et profils hémodynamiques	29
4. Traitements	30
IV. Hypertension pulmonaire associée à la maladie de RO	33
1. HTAP	33
2. HTP du groupe 2	34

SECONDE PARTIE : ETUDE : Etude phénotypique et génotypique de l'hypertension pulmonaire associée à la maladie de Rendu Osler. Corrélation à la survie.	37
I. Introduction	38
II. Méthodes	40
III. Résultats	43
IV. Discussion	53
V. Conclusion	56
BIBLIOGRAPHIE	57
RÉSUMÉ DE LA THÈSE	61

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I. Introduction

La maladie de Rendu-Osler (RO) ou hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), est une dysplasie vasculaire caractérisée par une altération de l'angiogénèse, de transmission autosomique dominante, responsable de télangiectasies, d'épistaxis et de malformations artério-veineuses (MAV). Elle est liée à une anomalie de la signalisation cellulaire du *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β) dans la cellule endothéliale. Sa prévalence est estimée en France à 1 pour 6000 à 1 pour 8500, avec un pic de prévalence élevé de 1/2500 dans les départements de l'Ain, du Jura et des Deux-Sèvres (1). Elle a été différenciée de l'hémophilie par Henri Rendu et William Osler en 1896 et 1901. Sa description clinique a été complétée par Frederick Weber en 1907. Des études démographiques et génétiques ont été menées par l'équipe du Professeur Plauchu dès les années 1980, conduisant aux premières évaluations de prévalence (2). Elle est de pénétrance variable mais quasi-complète vers 50 ans et d'évolution variable. Bien que rares, plusieurs cas d'hypertension pulmonaire (HTP) associée à la maladie de RO ont été décrits.

II. Maladie de Rendu Osler

1. Diagnostic de la maladie de RO

Le diagnostic est clinique, selon les critères définis lors de la conférence de consensus de Curaçao (3). Le diagnostic est certain si trois critères sont présents parmi : des épistaxis spontanées et répétées, des télangiectasies touchant la peau et la muqueuse buccale, une hérédité familiale de type autosomique dominant avec au moins un apparenté du premier degré atteint ou la présence d'une atteinte viscérale (MAV hépatiques, pulmonaires, cérébrales ou spinales). Le diagnostic est possible si seulement deux critères sont présents. Il peut être conforté par la recherche de mutations génétiques dont les premières identifications datent de la fin des années 1990 (4)(5)(6).

On recense maintenant quatre gènes dont les mutations sont à l'origine de la maladie : le gène de l'endogline (ENG) définissant la maladie de RO de type 1, de l'Activine Like Receptor type 1 (ALK1) dans le type 2, de SMAD4 dans le type 4. Enfin un quatrième locus situé sur le chromosome 5 définirait le type 3. On recense plus de 300 mutations pathogènes pour le gène ENG et plus de 200 pour le gène ALK1.

2. Physiopathologie

La maladie de RO est liée à une anomalie de la signalisation cellulaire du TGF β . Celui-ci est un facteur de croissance régulant la phase de maturation de l'angiogenèse via le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). ALK1 et ENG sont des récepteurs impliqués dans la voie du TGF β (figure 1). Les mutations de ces protéines sont responsables d'une dysrégulation avec production accrue de TGF β et de VEGF conduisant à une angiogenèse de mauvaise qualité et une hyperprolifération endothéliale (7)(8) (figure 2).

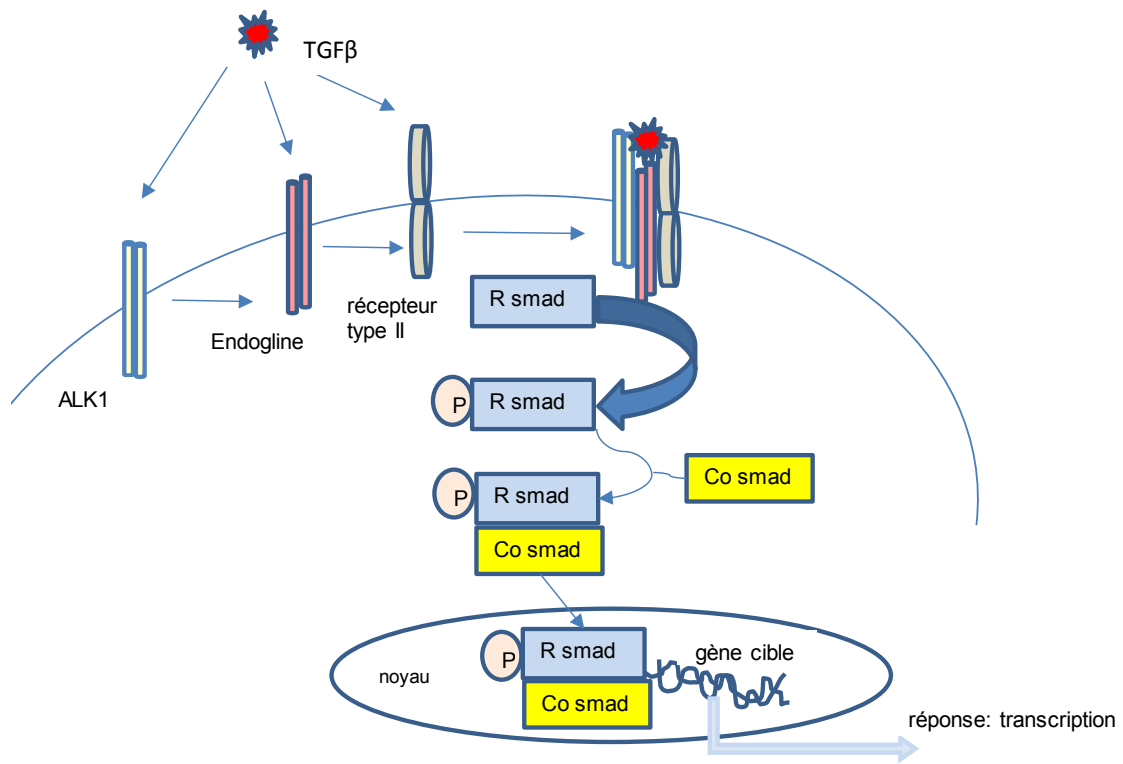
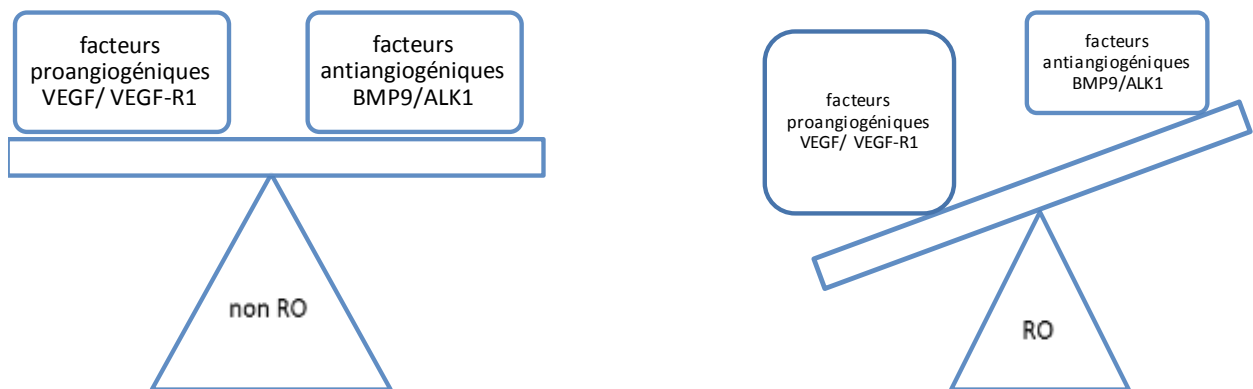


Figure 1 : Voie de signalisation du TGFβ (8)



VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; BMP9: Bone Morphogenetic Protein 9

Figure 2 : Déséquilibre de la balance entre facteurs pro et anti-angiogéniques (8)

3. Phénotype clinique de la maladie de RO

Les manifestations cliniques sont variables (figure 3) (8)(9). La pénétrance est quasi complète vers 50 ans. La sévérité de la maladie est liée aux MAV viscérales.

a) Atteintes cutanéomuqueuses

Les télangiectasies et les épistaxis sont quasi constantes. Les épistaxis surviennent dès l'enfance, leur fréquence augmente avec l'âge. Elles sont spontanées, prolongées et répétées et responsables d'une anémie ferriprive. Leur retentissement sur la qualité de vie est important.

Les télangiectasies apparaissent dans la deuxième décennie et leur nombre croît progressivement. Elles sont réparties dans des sites caractéristiques : doigts, lèvre inférieure, visage, lobes auriculaires. La gêne est essentiellement esthétique mais elles peuvent rarement se compliquer de saignements.

b) Atteintes digestives

Les manifestations digestives à type de télangiectasies sont fréquentes mais ne font pas partie des critères diagnostiques. Elles prédominent au niveau gastrique, duodénal ou jéjunal et peuvent être responsables d'anémie ferriprive.

c) Malformations artérioveineuses

Les MAV pulmonaires sont plus fréquemment corrélées à une mutation ENG alors que les manifestations hépatiques sont associées aux mutations ALK1 (10).

Les MAV pulmonaires touchent entre 23 et 65% des sujets (9) et se manifestent par leurs complications : shunt droit-gauche (dyspnée, hippocratisme digital, cyanose), rupture spontanée, embolies paradoxales.

Les MAV hépatiques touchent plus de 40% des sujets (11). Fréquemment asymptomatiques, elles peuvent se manifester par une hépatomégalie, un souffle hépatique, une cholestase ou des signes d'insuffisance cardiaque. Elles se compliquent d'insuffisance cardiaque à haut débit, d'hypertension portale et/ou de nécrose biliaire. Leur présence justifie le dépistage de complications cardiaques.

Les MAV cérébrales ou médullaires sont moins fréquentes, souvent asymptomatiques. Elles se compliquent d'accidents vasculaires et de crises convulsives.

Site	Prévalence	Lésion	Présentation
Muqueuse nasale	> 90%	Télangiectasies	Epistaxis dans l'enfance, souvent inaugurales
Cutanéomuqueux	50 - 80%	Télangiectasies	Télangiectasies du visage, lèvres, langue, oreilles, doigts
Gastrointestinal	11 - 40%	Télangiectasies, anévrysmes, MAV	Carence martiale, parfois hémorragie digestive
Pulmonaire	20 - 35%	MAV	Asymptomatique, dyspnée, abcès, AVC
	<1%	HTAP	Dyspnée
	<1%	HTP du groupe 2	Dyspnée
Cérébral	15%	MAV	Asymptomatique, céphalées, épilepsie, ischémie
Hépatique	8 - 16%	MAV	Asymptomatique, hyperdébit cardiaque
Conjonctives	45%	Télangiectasies	Asymptomatique, œil rouge

AVC : accident vasculaire cérébral ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HTP : hypertension pulmonaire

Figure 3 : Manifestations viscérales de la maladie de RO (9)

4. Traitements

Les traitements de la maladie de RO sont essentiellement symptomatiques.

La découverte fortuite de l'effet du bevacizumab, anticorps monoclonal anti VEGF, sur les symptômes de la maladie (12) est à l'origine d'essais sur cette thérapeutique ciblée. De petites séries et des cas rapportés semblent conforter son efficacité (13)(14)(15). Récemment, l'essai de phase 2 sur le bevacizumab chez les patients porteurs d'une atteinte hépatique sévère avec insuffisance cardiaque à haut débit a été très prometteur (16).

III. Hypertension pulmonaire

1. Définition

L'hypertension pulmonaire correspond à une élévation permanente des pressions dans le lit vasculaire pulmonaire. Les signes cliniques sont aspécifiques : dyspnée, syncope, insuffisance cardiaque ou hémoptysies. Le diagnostic peut être suspecté en échocardiographie mais est retenu si la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) mesurée au moment du cathétérisme cardiaque droit au repos est ≥ 25 mmHg (17). La classification des HTP fait l'objet de nombreuses modifications. La dernière classification a été révisée lors du symposium de Nice 2013 (18)(19).

2. Moyens diagnostiques

L'échocardiographie est un bon moyen de dépistage de l'HTP (20). La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) peut être estimée par la somme du gradient de pression qui règne en systole entre le ventricule droit et l'oreillette droite (VD/OD) (mesure basée sur la vitesse maximale de la fuite tricuspide selon l'équation de Bernoulli), et l'estimation de la pression de l'oreillette droite (POD) par le diamètre de la veine cave inférieure. Des signes indirects de dysfonction ventriculaire droite comme la dilatation des cavités droites ou un tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) inférieur à 15 mm, peuvent conforter une suspicion d'HTP. Les seuils de PAPs sont à adapter à l'âge (21). Néanmoins, la corrélation avec les données de cathétérisme cardiaque n'est pas parfaite.

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de confirmation diagnostique. Il doit être réalisé au repos. L'utilisation d'une sonde de Swan Ganz permet la mesure de la POD, la PAPs, la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd), la pression

artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et du débit cardiaque (DC). Le ballonnet de la sonde est gonflé dans l'oreillette droite (19).

3. Classification et profils hémodynamiques

Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : elle correspond à une PAPm ≥ 25 mmHg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 UW. Ce groupe inclut l'HTAP idiopathique, héritable, induite par un toxique ou associée à des conditions particulières (infection par le VIH, connectivites, hypertension portale, cardiopathie congénitale ou schistosomiase). Toutes ces HTAP ont en commun une atteinte artériolaire pulmonaire avec un diamètre inférieur à 500 μm et un remodelage artériel pulmonaire.

Groupe 1' : il correspond à la maladie veino-occlusive et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire.

Groupe 1'' : il correspond à l'HTP persistante du nouveau-né.

Groupe 2 : il correspond à l'HTP associée aux maladies du cœur gauche. La PAPO est supérieure à 15 mmHg.

Groupe 3 : il comporte l'HTP associée aux maladies pulmonaires ou aux hypoxémies.

Groupe 4 : il correspond à l'HTP thromboembolique chronique.

Groupe 5 : il correspond à l'HTP avec mécanismes multifactoriels mal déterminés.

Groupe 1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	
1.1	Idiopathique
1.2	Héritable
1.2.1	<i>BMPR2</i>
1.2.2	<i>ALK1, ENG, SMAD-9, CAV1, KCNK3</i>
1.2.3	<i>Inconnue</i>
1.3	Induite par une drogue ou une toxine
1.4	Associée à :
1.4.1	<i>des maladies du tissu conjonctif ;</i>
1.4.2	<i>une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;</i>
1.4.3	<i>une hypertension portale ;</i>
1.4.4	<i>une cardiopathie congénitale ;</i>
1.4.5	<i>une schistosomiase.</i>
Groupe 1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)	
Groupe 1". Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né	
Groupe 2. Hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche	
2.1	Dysfonction systolique du ventricule gauche
2.2	Dysfonction diastolique du ventricule gauche
2.3	Maladies valvulaires
2.4	Obstructions congénitales ou acquises au niveau du tract d'éjection ou de remplissage du ventricule gauche et cardiomyopathies congénitales
Groupe 3. Hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxémie	
3.1	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
3.2	Maladie pulmonaire interstitielle (MPI)
3.3	Autres maladies pulmonaires avec pattern restrictif et obstructif mixte
3.4	Troubles respiratoires du sommeil
3.5	Hypoventilation alvéolaire
3.6	Exposition chronique aux hautes altitudes
3.7	Anomalies du développement
Groupe 4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique	
Groupe 5. Hypertension pulmonaire avec mécanismes multifactoriels	
5.1	Troubles hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndrome myéloprolifératif, splénectomie
5.2	Troubles systémiques : sarcoïdose, histiocytose à cellules de Langerhans pulmonaire, lymphangioléiomyomatose
5.3	Troubles métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdie
5.4	Divers : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, hypertension pulmonaire segmentaire

Tableau 1 : Nouvelle classification de l'HTP Nice 2013 (18)

4. Traitements

Les traitements des HTP diffèrent selon leur groupe (19).

Groupe 1

Le traitement des HTAP repose sur des mesures non spécifiques (limitation des efforts physiques intenses, lutte contre l'hypoxémie, optimisation de la volémie avec des diurétiques, prévention de la thrombose in situ par des anticoagulants, utilisation de vasodilatateurs comme les inhibiteurs calciques chez les patients vasoréactifs) et sur des traitements spécifiques qui ciblent la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires. Cette dysfonction se traduit par une diminution de la production de prostacycline et de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales et par une augmentation de la production d'endothéline-1. Ces modifications favorisent ainsi la

vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses des petites artères pulmonaires. Les quatre classes thérapeutiques disponibles ciblent directement une de ces voies (figure 4). Sont actuellement disponibles les antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1, les médicaments interagissant avec la voie du monoxyde d'azote (inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase et activateurs de la guanylate cyclase soluble) ou les analogues de la prostacycline.

Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison selon la classe fonctionnelle de dyspnée.

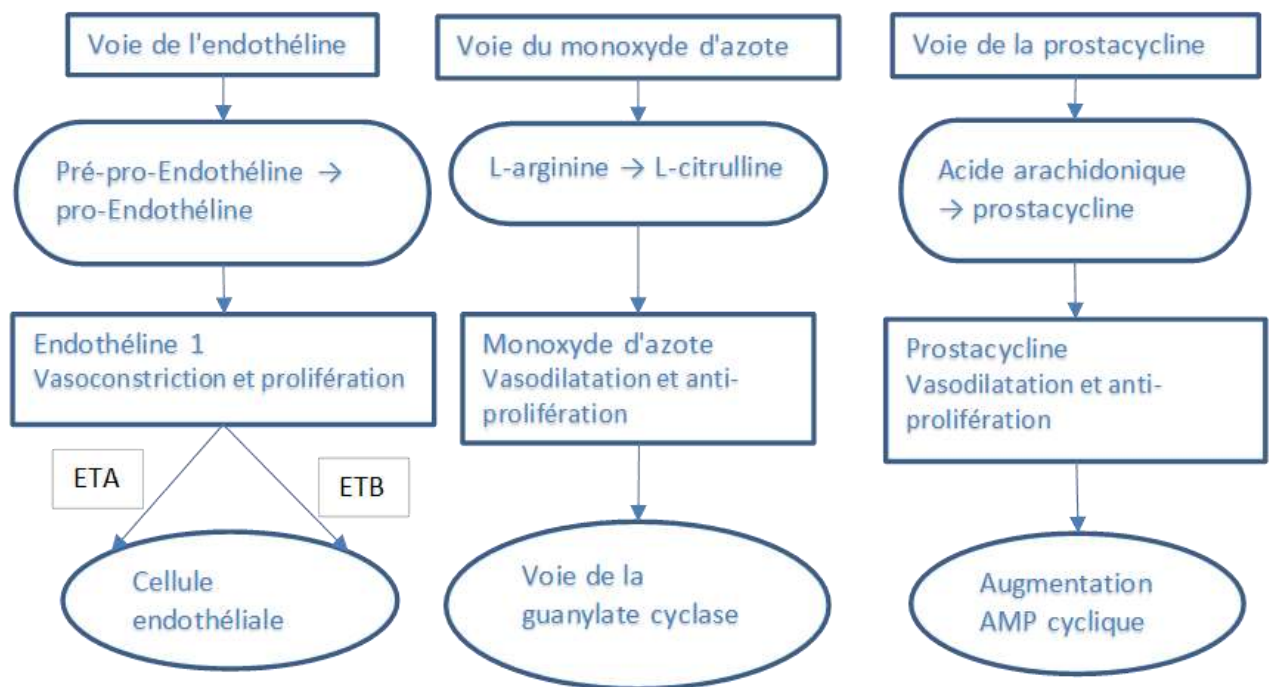


Figure 4 : Voies physiopathologiques dysfonctionnelles, cibles des traitements actuels de l'HTAP

AMP : adénosine monophosphate ; ETA : récepteur A de l'endothéline ; ETB : récepteur B de l'endothéline ; Pre-pro-ET : pre-pro-endothéline ; Pro-ET : pro-endothéline.(22)

Groupe 2

Le traitement des HTP du groupe 2 repose sur l'optimisation de la volémie et du traitement cardiologique, la correction des facteurs de risque cardiovasculaires, le traitement des valvulopathies, voire l'implantation de dispositifs d'assistance ventriculaire. Les facteurs aggravants doivent être cherchés et traités (bronchopneumopathie chronique obstructive, apnée du sommeil) (23).

Groupe 3

Le traitement de l'HTP du groupe 3 est celui de l'atteinte pulmonaire sous-jacente. Les mesures générales sont l'arrêt de l'intoxication tabagique, la réhabilitation à l'effort, l'oxygénothérapie si la pression artérielle en oxygène (PaO₂) est inférieure à 55 mmHg. L'utilisation des traitements spécifiques n'est pas recommandée (24)(25).

Groupe 4

Concernant les HTP du groupe 4, le traitement de référence est la thromboendarterectomie lorsqu'elle est possible. Les RVP diminuent immédiatement après ablation de l'obstruction (26). Récemment, le riociguat, stimulateur de la guanylate cyclase soluble, a fait la preuve de son efficacité dans cette affection (27). Il est à réserver aux patients non éligibles à un traitement chirurgical (28). La transplantation pulmonaire est réservée aux sujets jeunes, non accessibles à une thromboendarterectomie et échappant au traitement médical (29).

Groupe 5

Le traitement des HTP du groupe 5 est mal codifié.

En effet, les mécanismes physiopathologiques sont mal connus et il est probable que ces HTP soient classées dans un des quatre groupes connus dans les années à venir(19).

IV. Hypertension pulmonaire associée à la maladie de RO

L'HTP associée à la maladie de RO peut être de deux types : le plus souvent du groupe 2, associée à la présence de malformations artérioveineuses hépatiques responsables d'une insuffisance cardiaque à haut débit, ou plus rarement du groupe 1 (30). Les profils hémodynamiques obtenus par cathétérisme cardiaque droit sont le moyen de les différencier.

Profil	PAPm	IC	PAPo	RVP
HTP du groupe 2	↗	↗↗	normale haute ou ↗	normales
HTAP	↗↗	↘	normale	↗↗

HTP : hypertension pulmonaire ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; IC : index cardiaque ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; ↗ : modérément élevé ; ↗↗ : très élevé ; ↘ : diminué

Tableau 2 : Profils hémodynamiques des HTP associées à la maladie de RO (30)

1. HTAP

Les mutations des récepteurs ALK1 et endogline produisent probablement des perturbations de l'homéostasie vasculaire pulmonaire, via la dysfonction dans la voie de transduction du TGF β . Elles sont donc reconnues comme une cause génétique d'HTAP familiale, avec ou même sans contexte clinique évocateur de maladie de Rendu-Osler.

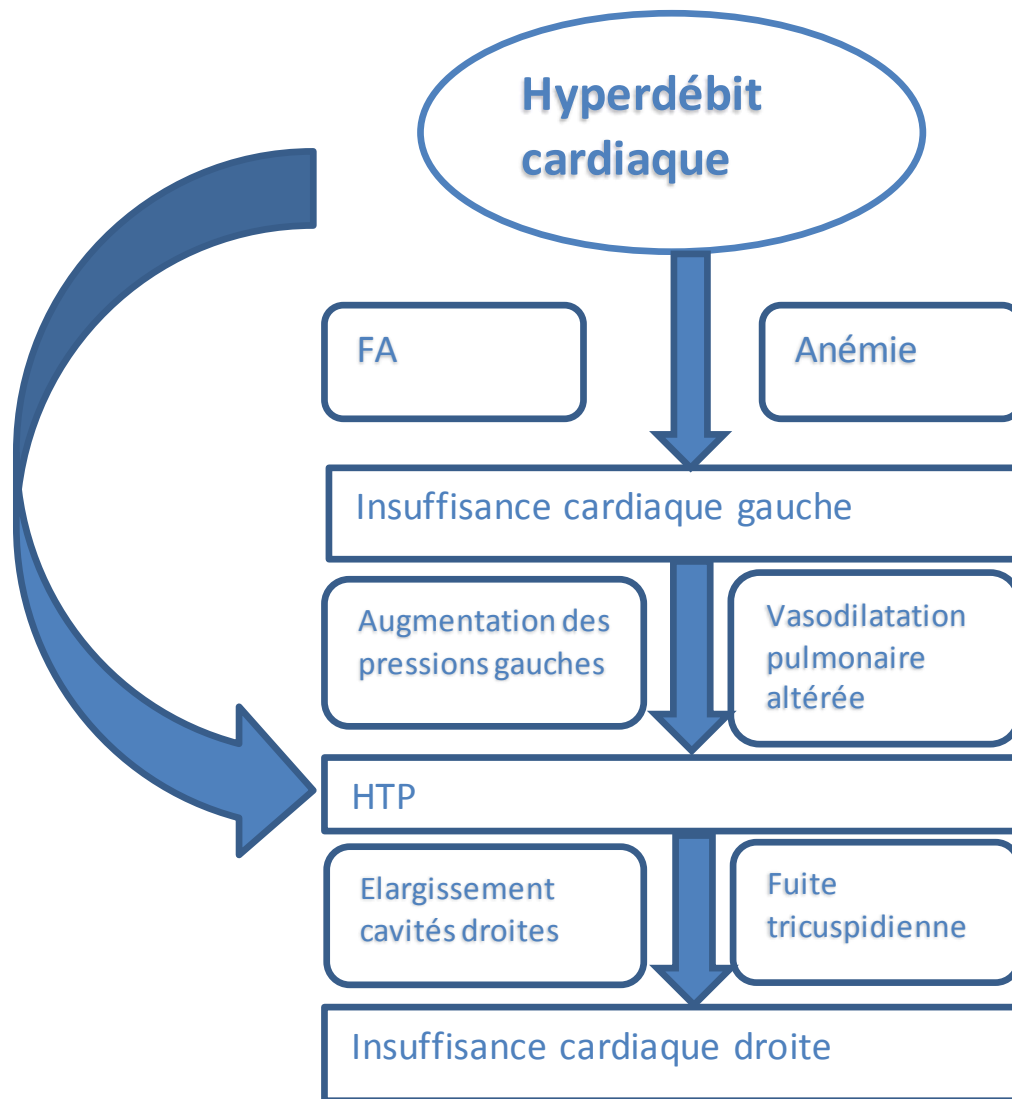
La première description d'HTAP associée à la maladie de RO remonte à 1975 par Trell *et al.* (31). Sa prévalence n'est pas connue. Elle est estimée à moins de 1% (9). Dans une étude génotype/phénotype étudiant 111 patients porteurs d'une maladie de RO, aucun cas d'HTAP n'a été documenté (10). Cependant, un cathétérisme cardiaque droit n'a pas systématiquement été réalisé. Dans une série de 68 patients non sélectionnés, après exclusion de cas apparentés à un porteur connu d'HTP, Olivieri *et al.* ont estimé à 13,5% les cas ayant une élévation de la PAPs mais il n'y a pas eu de confirmation diagnostique par cathétérisme cardiaque droit (32).

Depuis 1975, plusieurs cas ont été décrits (33)(34)(35)(36)(37)(38). Le seul facteur associé reconnu est la présence d'une mutation ALK1 (34). Néanmoins, des cas d'HTAP sont décrits chez des patients porteurs de mutation ENG ou SMAD4 (39)(40). Ces descriptions laissent supposer que d'autres facteurs phénotypiques peuvent être déterminants dans la survenue d'une HTAP associée à la maladie de RO. La comparaison des patients porteurs d'HTAP associée à la maladie de RO à des patients porteurs d'HTAP idiopathique ou d'HTAP héritable avec mutation Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) a montré qu'ils sont plus jeunes au diagnostic d'HTAP, ont un profil hémodynamique initialement plus rassurant mais une évolution plus rapidement défavorable associée à un décès plus précoce, malgré un traitement spécifique de l'HTAP (33).

Plusieurs cas rapportés illustrent l'efficacité de l'utilisation de traitements spécifiques de l'HTAP (41)(42). Il n'y a néanmoins pas de recommandations spécifiques. Le pronostic rapidement défavorable suggère la nécessité de dépister et traiter précocement ces patients.

2. HTP du groupe 2

C'est la plus fréquente des HTP associées à la maladie de RO. Elle est la conséquence de l'hyperdébit cardiaque. En effet, la présence de MAV hépatiques conduit à une élévation du débit cardiaque, qui se complique d'une insuffisance cardiaque gauche. Le lit vasculaire pulmonaire s'adapte à l'hyperdébit et se dilate conduisant à une HTP, qui retentit sur les cavités cardiaques droites, conduisant, *in fine*, à une insuffisance cardiaque globale (43)(30). L'anémie chronique (liée aux épistaxis ou aux atteintes digestives de la maladie de RO) et les troubles du rythme supraventriculaires fréquents dans la maladie de RO peuvent aggraver la dysfonction cardiaque et précipiter la survenue d'une insuffisance cardiaque gauche (figure 5).



FA : fibrillation auriculaire ; HTP : hypertension pulmonaire

Figure 5 : Physiopathologie de l'HTP du groupe 2 (30)

Le traitement des HTP du groupe 2 associées à la maladie de RO comporte, en dehors des traitements classiques de l'insuffisance cardiaque et la correction de l'anémie, des prises en charge spécifiques.

La transplantation hépatique a été pendant de nombreuses années le traitement des patients symptomatiques avec une insuffisance cardiaque à haut débit liée à des MAV hépatiques sévères (30)(44). Néanmoins, les patients avec une HTP ou une insuffisance cardiaque droite sévère ne sont pas éligibles à la transplantation. Les

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

Récemment, le bevacizumab, anticorps anti-VEGF appartenant à la famille des thérapies anti-angiogéniques, a démontré son efficacité dans la réduction du débit cardiaque chez les patients porteurs de MAV hépatiques sévères et d'hyperdébit cardiaque (16). Dans l'étude de phase 2 menée par le centre de référence français, vingt-quatre patients ont été analysés dont huit porteurs d'une HTP du groupe 2. Après 6 mois de traitement, 5 d'entre eux ont normalisé leur PAPs. Ces résultats doivent être confortés mais le bevacizumab apparaît déjà comme une thérapie ciblée de choix dans la maladie de RO.

SECONDE PARTIE : ETUDE : Etude phénotypique et génotypique de l'hypertension pulmonaire associée à la maladie de Rendu Osler. Corrélation à la survie.

S. Revuz (a), E. Decullier (b), I. Ginon (c), N. Lamblin (d), P.-Y. Hatron (e), P. Kaminsky (a), M.-F. Carette (f), P. Lacombe (g), A.-C. Simon (h), S. Riviere (i), J.-R. Harlé (j), A. Fraisse (k), P. Lavigne (l), B. Lorcerie (m), A. Chaouat (n), S. Dupuis-Girod (o)*, E. Hachulla (e)*

(a) CHU de Brabois, Département de Médecine Interne et Immunologie clinique, Vandœuvre-lès-Nancy, France

(b) Hospices Civils de Lyon, Pôle IMER, Lyon, France

(c) Hospices Civils de Lyon, Service d'Explorations Cardiologiques, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France

(d) CHRU de Lille, Service de Cardiologie, Université de Lille 2, Lille, France

(e) CHRU de Lille, Service de Médecine interne, Université de Lille 2, Lille, France

(f) APHP Hôpital Tenon, Service de Radiologie, Paris, France

(g) APHP Hôpital Ambroise Paré, Service de Radiologie, Boulogne-Billancourt, France

(h) CHU Poitiers, Service de Pneumologie, Poitiers, France

(i) CHU Montpellier, Service de Médecine interne, Montpellier, France

(j) CHU Marseille Hôpital de la Conception, Service de Médecine interne, Marseille, France

(k) CHU Marseille Hôpital de la Timone, Service de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale, Marseille, France

(l) CHU Angers, Service de Médecine interne et maladies vasculaires, Angers, France

(m) CHU Dijon, Service de Médecine interne et immunologie clinique, Dijon, France

(n) CHU de Brabois, Département de Pneumologie, Vandœuvre-lès-Nancy, France

(o) Hospices Civils de Lyon, Service de Génétique et Centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler, Hôpital Louis Pradel, Bron, France

* Les deux derniers auteurs ont contribué de façon égale au travail

I. Introduction

La maladie de Rendu-Osler (RO) ou hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), est une maladie héréditaire, de transmission autosomique dominante, responsable de télangiectasies et de malformations artério-veineuses (MAV). Elle est liée à une anomalie de la signalisation cellulaire du *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β) dans la cellule endothéliale. Sa prévalence est estimée en France à 1 pour 6000 à 1 pour 8500 (1). Elle est de pénétrance variable mais quasi-complète vers 50 ans, et d'évolution variable. Le diagnostic est clinique, selon les critères définis lors de la conférence de consensus de Curaçao (3). Il peut être conforté par la recherche de mutations génétiques.

Bien que rares, plusieurs cas d'hypertension pulmonaire (HTP) ont été rapportés associés à la maladie de RO. Il s'agissait de patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) héritable (groupe 1 de la dernière classification internationale révisée Nice 2013) (45)(33)(18). La prévalence de cette complication est estimée à moins de 1% (9). L'HTAP semble plus fréquente en cas d'HHT2, correspondant à la mutation de l'activine-like-receptor-type I (ALK1) que dans l'HHT1, liée à la mutation de l'endogline (ENG) (33). La mutation ALK1 semble à ce jour être un des facteurs de risque de survenue d'HTAP (34)(35). L'HTAP liée à la mutation ALK1 semble présenter un pronostic plus défavorable en termes d'âge au diagnostic et de survie, que les autres formes d'HTAP héritable (BMPR2, idiopathique) (33). Etant donné la prévalence variable des mutations génétiques, il est possible que certaines mutations dans le gène ALK1 interagissent avec des facteurs d'environnement et/ou phénotypiques pour influencer la survenue d'HTAP dans cette population de patients avec maladie de RO. Alors que pour certains auteurs, ces cas seraient uniquement un phénotype vasculaire pulmonaire particulier secondaire aux mutations décrites, pour d'autres il existerait un grand nombre de cas d'HTP qui ne seraient que des cas d'insuffisance cardiaque gauche à haut débit responsables d'HTP post-capillaire (groupe 2). Il persiste donc une controverse. Enfin, à l'instar des HTAP secondaires au shunt gauche-droit (syndrome d'Eisenmenger), la question d'un continuum entre un hyperdébit initial et l'apparition secondaire d'une HTAP se pose.

Les objectifs de cette étude étaient : 1) de décrire les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des patients atteints de RO avec suspicion d'HTP sur des critères échographiques, et de les comparer à celles d'une population témoin atteinte de maladie

RO mais sans HTP ; et lorsque les données hémodynamiques étaient disponibles ; 2) de décrire et classer les différents types hémodynamiques d'HTP prouvée au sein de la population RO ; 3) de comparer les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de chaque type d'HTP à celles de la population témoin, afin d'identifier des facteurs prédisposants ; 4) de comparer la mortalité des patients avec maladie de RO en fonction de l'existence ou non d'une suspicion d'HTP et en fonction du type d'HTP quand elle était confirmée au cathétérisme cardiaque droit.

II. Méthodes

- Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, descriptive, à partir des données de la base nationale de Rendu-Osler CIROCO, au 30/06/2014, renseignée par les centres de Angers, Bordeaux, Caen, Dijon, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Paris Tenon, Paris Ambroise Paré, Poitiers, Rennes, Tours. Conformément à la législation française pour ce type d'étude, l'approbation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés a été obtenue pour ce registre mais l'approbation du Comité de Protection des Personnes n'était pas nécessaire. L'anonymat des patients a été préservé.

- Sélection des patients

A partir de la base de données CIROCO, tous les patients déclarés HTP au moins une fois au cours du suivi ont été analysés et retenus quel que soit leur âge, si le diagnostic de RO était certain et si la Pression Artérielle Pulmonaire systolique (PAPs) était évaluée en échocardiographie ≥ 40 mmHg (mesure basée sur la vitesse maximale de la fuite tricuspide selon l'équation de Bernoulli et estimation de la pression de l'oreillette droite) (21). Seuls les patients avec toutes les variables d'intérêt disponibles ont été gardés pour la constitution des groupes de patients.

- Définitions des groupes de patients et des types d'HTP

Le diagnostic de RO était certain s'il remplissait les critères de Curaçao (3) avec ou sans mutation prouvée, soit au moins trois signes parmi épistaxis, tégangiectasies, caractère héréditaire autosomique dominant, manifestations viscérales à type de fistule artério-veineuse. Deux études « cas-témoin nichés » ont ensuite été faites en fonction de l'exploration uniquement échocardiographique et/ou hémodynamique invasive (cathétérisme cardiaque) :

- Cohorte « HTP échocardiographique » : suspicion échocardiographique d'hypertension pulmonaire avec ou sans confirmation par cathétérisme cardiaque droit. Les patients de ce groupe ayant eu une exploration hémodynamique infirmant le diagnostic d'HTP ont été laissés dans ce groupe.
- Cohorte « HTP en cathétérisme cardiaque » : diagnostic d'HTP confirmé par le

cathétérisme cardiaque droit. Ils sont alors classés au sein des 5 groupes d'HTP (figure 1).

Le diagnostic hémodynamique d'HTP était retenu selon les dernières recommandations (Nice 2013) (18) (19). L'HTP était définie par une Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au moment du cathétérisme cardiaque droit au repos. Le groupe 1 correspond aux hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) définies par une Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités Wood (UW). Les RVP étaient calculées en tenant compte du débit cardiaque (DC) selon la formule $(PAPm - PAPO) / DC$. Ce groupe avec HTAP est assimilé aux autres formes hérissables, certaines sont associées à une mutation ALK1 ou ENG. Les HTP du groupe 2 sont secondaires à une maladie du cœur gauche et se traduisent sur le plan hémodynamique par une PAPO > 15 mmHg. Elles sont dites « pures » lorsque le gradient transpulmonaire (TPG = PAPm – PAPO) est < 12 . Elles sont mixtes avec une composante pré-capillaire lorsque le TPG est ≥ 12 (46). Le groupe 3 comporte les HTP associées aux maladies respiratoires chroniques. Le groupe 4 correspond à l'HTP thrombo-embolique chronique avec une histoire thromboembolique et une exploration en imagerie compatible avec le diagnostic. Compte-tenu de la physiopathologie de la maladie de RO, nous avons défini de façon prospective, l'existence d'un hyperdébit cardiaque par un index cardiaque au repos $\geq 3,5$ L/min/m².

Une population témoin au sein des patients recensés dans la base nationale, vus en consultation avec diagnostic de RO certain mais sans suspicion d'HTP sur les données échocardiographiques a servi de population d'analyse pour l'évaluation de la survie et des facteurs de risque génotypiques, phénotypiques et environnementaux. Pour tous (cas « cohorte HTP échocardiographique », cas « cohorte HTP en cathétérisme cardiaque » et témoins), une atteinte hépatique sévère était définie par un diamètre de l'artère hépatique $> 6,5$ mm sur au moins un examen d'imagerie (47). L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine ≤ 12 g/dL chez la femme et ≤ 13 g/dL chez l'homme.

- **Recueil de données**

Les données phénotypiques et génotypiques des patients ont été recueillies à partir des données renseignées dans la base CIROCO. Les données d'échocardiographie et de cathétérisme cardiaque droit ont été recueillies directement dans chaque dossier clinique source et corrélées au taux d'hémoglobine lors de l'examen. Ces données

d'échocardiographie et de cathétérisme cardiaque ont été analysées par trois médecins expérimentés de façon aveugle des autres caractéristiques du patient et de la survie.

- **Analyses statistiques**

L'évaluation statistique compare les caractéristiques des patients cas de la cohorte HTP échocardiographique à celles des patients témoins (HHT sans HTP), ainsi que celles des patients de chaque groupe d'HTP de la cohorte HTP en cathétérisme cardiaque à celle des patients témoins par une analyse de la variance (ANOVA) pour les variables quantitatives (en cas de différence significative un test de Dunnett est réalisé pour savoir quels groupes diffèrent) et par un test du Chi² pour les variables qualitatives (ou test exact de Fisher si les conditions d'application du Chi² n'étaient pas respectées). Les deux populations sont appariées sur le centre d'origine et la date de diagnostic (+/- 90 jours), en prenant jusqu'à quatre témoins par cas. Les variables qualitatives sont présentées en effectifs et pourcentages de la population. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne +/- écart-type ou en médiane et valeurs minimales et maximales. Pour l'analyse de survie, un second appariement incluant la présence ou non de malformations artérioveineuses hépatiques et pulmonaires sera proposé. Les analyses de survie ont été faites à l'aide des courbes de Kaplan-Meyer et les différences éventuelles testées par la méthode de Log-rank.

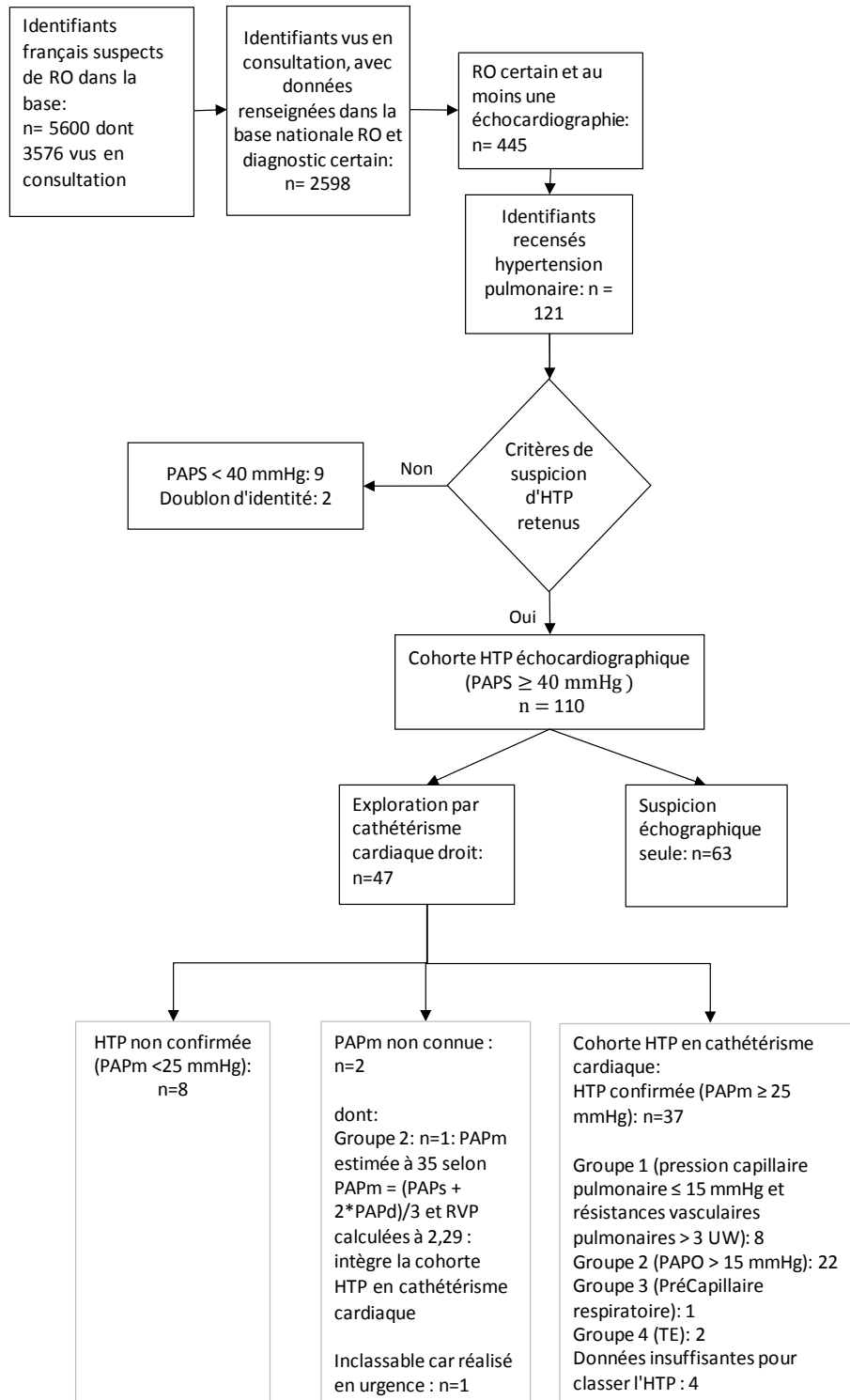
III. Résultats

Au sein d'une population de 5600 patients français suspects de maladie de Rendu Osler avec des renseignements dans la base nationale CIROCO, 3576 ont été vus en consultation, dont 2598 ont un diagnostic certain. Au 30/06/2014, 445 identifiants ont été évalués en échocardiographie soit dans le cadre d'un dépistage (suivi de MAV hépatiques ou pulmonaires) soit en raison de symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque. Parmi ceux-ci, 121 identifiants personnels apparaissent comme suspects d'hypertension pulmonaire sur des critères échocardiographiques. Cent dix cas (4.2%) répondent à nos critères d'analyse (figure 1). Deux sont des enfants au diagnostic d'HTP. La population témoin comporte 326 patients avec maladie de RO mais sans HTP sur les éléments cliniques et échocardiographiques.

- **Comparaison des données d'échocardiographie et de cathétérisme cardiaque**

Parmi les 110 patients ayant une suspicion d'HTP échocardiographique, 47 (42.7%) ont eu une exploration hémodynamique invasive. 8/47 (17%) patients n'ont pas eu de confirmation de l'HTP et 39/47 (83%) ont une HTP confirmée, définie par une PAPm \geq 25mmHg (dont 2 patients avec PAPm calculées sur la PAPs et la PAPd hémodynamiques).

Figure 6 : Diagramme de flux des patients atteints de Rendu Osler sélectionnés pour l'étude



RO : Rendu Osler ; HTP : hypertension pulmonaire ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPd : pression artérielle pulmonaire diastolique ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; TE : thromboembolique

- **Comparaison des caractéristiques des populations cas « cohorte HTP échocardiographique » et témoin**

Les caractéristiques phénotypiques des patients cas « cohorte HTP échocardiographique » et témoin sont présentées dans le tableau 1. Les facteurs de risque de survenue d'une HTP non spécifiques de la maladie de RO étaient identiques dans les deux populations (présence de maladie auto-immune, malformation cardiaque préexistante, épisode thromboembolique). La proportion de recherche génétique de mutation dans les gènes ALK1 et ENG était similaire.

Les sujets de la cohorte HTP échocardiographique avaient une atteinte hépatique avérée, a fortiori sévère, requérant plus fréquemment une transplantation hépatique plus fréquemment que les témoins. Les télangiectasies étaient plus nombreuses, l'atteinte digestive avérée était plus fréquente et la mutation ALK1 était surreprésentée. L'atteinte pulmonaire était moins fréquente (tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques phénotypiques et génotypiques des cas avec suspicion échocardiographique d'HTP à celles de témoins

Caractéristiques des cas (cohorte HTP échocardiographique) et témoins	cas	témoins	pvalue
Sexe féminin	64 (62.7)	183 (56.1)	0.2382
Présence d'epistaxis	98 (96.1)	319 (97.9)	0.3012*
Présence de télangiectasies	99 (98)	304 (93.8)	0.0968
Nombre télangiectasies médiane (min-max)	63 (3-695)	30 (1-869)	<0.0001*
Atteinte pulmonaire avérée	34 (34.7)	135 (48)	0.0221
Atteinte hépatique avérée	85 (90.4)	119 (48.8)	<0.0001
Diamètre AH >6.5m	65 (91.5)	84 (48.3)	<0.0001
Au moins 1 fois présence ascite chez mavh	1 (1.3)	1 (1)	1.0000*
Tansplantation hépatique	7 (6.9)	2 (0.6)	0.0002*
MAV Neurologique avérée	8 (15.4)	24 (14.1)	0.8199
MAV digestive avérée	39 (63.9)	53 (46.1)	0.0241
Mutation génétique recherchée au moins une fois	102 (92.7)	311 (95.4)	0.756
Mutation présente	83 (91.2)	275 (91.4)	0.9470*
Type mutation			0.0001*
<i>ALK1</i>	70 (84.3)	168 (61.1)	
<i>Endogline</i>	12 (14.5)	102 (37.1)	
<i>SMAD4</i>	1 (1.2)	5 (1.8)	
Complications actuelles/ATCD Thrombophlébites	8 (8)	18 (6)	0.4925
Malformation cardiaque	10 (10)	16 (5.4)	0.1030
Malformation aortique	1 (1)	5 (1.7)	1.0000*
Maladie autoimmune	1 (1)	4 (1.3)	1.0000*

Cohorte HTP échocardiographique : suspicion échocardiographique d'HTP ; AH : artère hépatique ; mavh : malformation artérioveineuse hépatique ; MAV : malformation artérioveineuse ; ATCD : antécédents

Comparaison des caractéristiques des populations cas « cohorte HTP en cathétérisme cardiaque » et témoin

Les caractéristiques phénotypiques des patients cas « cohorte HTP en cathétérisme cardiaque » et témoin sont présentées dans le tableau 2. Si le nombre de télangiectasies, la moindre fréquence de l'atteinte pulmonaire et la plus grande fréquence de l'atteinte digestive semblaient associés à la suspicion échocardiographique d'HTP (cohorte HTP échocardiographique), ils n'étaient pas significativement associés à une HTP confirmée (cohorte HTP en cathétérisme cardiaque). Les patients de la « cohorte HTP en cathétérisme cardiaque » différaient des témoins par des épistaxis moins fréquentes et invalidantes, une atteinte hépatique plus fréquente et plus sévère et une mutation ALK1 plus fréquente.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques phénotypiques et génotypiques des cas avec diagnostic d'HTP prouvé à celles de témoins

Caractéristiques des cas d'HTP confirmée (cohorte HTP en cathétérisme cardiaque) et des témoins	cas	témoins	pvalue
Sexe Féminin	23 (60.5)	183 (56.1)	0.6052
Présence d'épistaxis	34 (89.5)	319 (97.9)	0.0196*
Présence de télangiectasies	35 (94.6)	304 (93.8)	1.0000*
Nombre de télangiectasies médiane (min-max)	40 (7-668)	30 (1-869)	0.1819*
Atteinte pulmonaire avérée	15 (39.5)	135 (48)	0.3206
Atteinte hépatique avérée	30 (85.7)	119 (48.8)	<0.0001
Diamètre AH >6.5m	21 (84)	84 (48.3)	0.0008
Au moins 1 fois présence ascite chez mavh	1 (3.6)	1 (1)	0.3964*
Tansplantation hépatique	6 (15.8)	2 (0.6)	<0.0001*
MAV Neurologique avérée	2 (11.1)	24 (14.1)	1.0000*
MAV digestive avérée	14 (53.8)	53 (46.1)	0.4743
Mutation présente	31 (86.1)	275 (91.4)	0.4441*
Type de mutation			0.0264
ALK1	26 (83.9)	168 (61.1)	
Endogline	4 (12.9)	102 (37.1)	
SMAD4	1 (3.2)	5 (1.8)	
Complications actuelles/ATCD Thrombophlébites	2 (5.4)	18 (6)	1.0000*
Malformation cardiaque	5 (13.5)	16 (5.4)	0.0670*
Malformation aortique	1 (2.7)	5 (1.7)	0.5073*
Maladie autoimmune		0 4 (1.3)	1.0000*

AH : artère hépatique ; mavh : malformation artérioveineuse hépatique ; MAV : malformation artérioveineuse ; ATCD : antécédents

- Profils hémodynamiques des patients HTP de la « cohorte HTP en cathétérisme cardiaque »

Les caractéristiques hémodynamiques des patients suspects d'HTP et ayant eu une exploration invasive sont détaillées dans les tableaux 3 et 4. Au sein de la « cohorte HTP en cathétérisme cardiaque », on individualise 8/2598 cas (0.3%) répondant aux critères

hémodynamiques du groupe 1 (tableau 3), 23 cas (0.9%) du groupe 2 (tableau 4), 1 cas (0.04%) du groupe 3, 2 cas 0.08%) du groupe 4 et 4 (0.15%) dont les données sont insuffisantes pour les classer. La médiane des données hémodynamiques de chaque groupe est représentée dans le tableau 5.

Tableau 3 : Profils hémodynamiques des patients du groupe 1

cas	âge au Dg d'HTAP	genre	mutation	PAPs	PAPd	PAPm	PAPO	POD	RVP dynes	RVP UW	index	débit	anémie	mav h	mav p	recul >1 an	vivant
22	63	h	ALK1	59	17	34	12	6	269	3.3625	3.52	6.5	NC	oui	non	oui	oui
42	67	f	ENG	66	22	39	9	8	364	4.55	3.95	NC	non	oui	oui	oui	oui
57	35	f	ENG	79	32	48	13	12	286	3.575	4.4	9.8	oui	oui	non	oui	oui
68	34	f	ALK1	76	21	47	5	6	456	5.7	4.1	7.35	non	oui	non	oui	oui
96	55	f	SMAD4	62	22	43	15	14	329	4.1125	7.2	11.9	NC	oui	oui	non	non
105	29	f	ALK1	104	41	65	5	5	1170	14.625	2.5	4.03	non	oui	oui	oui	non
106	4	f	ALK1	83	48	65	9	11	1440	18	5	5.6	non	non	oui	oui	oui
107	8	h	ALK1	58	29	40	10	8	512	6.4	NC	conservé	NC	non	non	oui	oui

Dg : diagnostic ; h : homme ; f : femme ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; PAPd : pression artérielle pulmonaire diastolique ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; POD : pression de l'oreillette droite ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; UW : unité Wood ; NC : non connu ; mav h : malformation artérioveineuse hépatique ; mav p : malformation artérioveineuse pulmonaire

Tableau 4 : Profils hémodynamiques des patients du groupe 2

cas	âge au Dg d'HTAP	genre	mutation	PAPs	PAPd	PAPm	PAPO	POD	RVP dynes	RVP UW	index	débit	anémie	mav h	mav p	recul >1 an	vivant
5	53	f	ENG	55	28	35	28	15	NC	NC	4.28	7.5	NC	oui	oui	oui	non
13	78	f		60	NC	40	NC	NC	NC	NC	NC	NC	non	oui	oui	non	non
14	57	f	ALK1	44	18	30	20	8	NC	NC	NC	NC	NC	oui	oui	oui	non
21	64	f	ALK1		NC	31	20	NC	NC	NC	3.76	NC	non	oui	oui	oui	non
24	36	f	ALK1	50	NC	38	30	NC	NC	NC	NC	NC	NC	oui	oui	oui	oui
28	64	h	ALK1		NC	25	16	NC	NC	NC	NC	NC	oui	oui	non	oui	NC
29	41	f	ALK1	58	23	40	20	16	NC	NC	8.42	10.9	NC	oui	oui	oui	oui
36	61	h	ALK1	88	33	53	28	21	256	3.2	4.35	NC	oui	oui	non	oui	non
44	65	f	ALK1	75	NC	45	20	NC	NC	NC	3.82	7.53	oui	oui	non	oui	non
45	58	f	ALK1	33	9	21	11	5	NC	NC	4.4	NC	oui	oui	non	oui	oui
50	66	f	ALK1	45	17	28	18	10	114	1.425	4.87	7.61	oui	oui	non	oui	oui
55	24	h	NC	NC	NC	34	17	NC	basses	NC	augmenté	NC	NC	oui	oui	oui	oui
56	62	h	ALK1	74	34	52	28	24	400	5	NC	12.4	oui	oui	oui	oui	oui
58	65	h		54	18	35	16	7	169	2.1125	4.6	9	oui	oui	non	oui	oui
59	64	h	ALK1	52	26	NC	NC	NC	NC	NC	NC	10.5	oui	oui	non	oui	non
60	63	h	ALK1	65	21	39	15	9	138	1.725	6.7	14	oui	oui	non	oui	oui
65	54	f	ALK1	42	20	29	16	13	112	1.4	4.8	9.13	NC	oui	non	oui	oui
66	71	f	ALK1	65	23	44	24	17	288	3.6	3.5	5.57	non	oui	non	oui	oui
67	66	f	ALK1	73	25	44	23	18	160	2	6.4	10.43	oui	oui	non	oui	oui
77	74	h		49	18	30	15	5	128	1.6	5.2	9.5	oui	oui	non	oui	oui
79	70	h	ALK1	NC	NC	32	16	18	132	1.65	5.71	NC	NC	oui	non	oui	non
99	78	f		51	19	32	17	NC	131	1.6375	4.6	6.72	oui	oui	oui	oui	oui
109	64	h	ALK1	63	27	45	18	13	160	2	5.9	14.23	oui	oui	non	oui	oui

Dg : diagnostic ; f : femme ; h : homme ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; PAPd : pression artérielle pulmonaire diastolique ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; POD : pression de l'oreillette droite ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; UW : unité Wood ; NC : non connu ; mav h : malformation artérioveineuse hépatique ; mav p : malformation artérioveineuse pulmonaire

Tableau 5 : Profils hémodynamiques des patients de la cohorte HTP en cathétérisme cardiaque

Valeurs hémodynamiques	groupe 1	groupe 2	groupe 3	groupe 4	inclassable
PAPs médiane (min; max)	71 (58; 104)	55 (33; 88)	65	62.5 (50; 75)	43.5 (39; 48)
PAPd médiane (min; max)	25.5 (17; 48)	22 (9; 34)		25	12.5 (12; 13)
PAPm médiane (min; max)	45 (34; 65)	35 (21; 53)	35	40.5 (34; 47)	32.5 (26; 54)
PAPO médiane (min; max)	9.5 (5; 15)	18 (11; 30)	20	13.5 (13; 14)	9
POD médiane (min; max)	8 (5; 14)	13 (5; 24)		8	5 (3; 7)
RVP (dynes) médiane (min; max)	410 (269; 1440)	149 (112; 400)		352.45 (259; 352.45)	324 (305; 343)
RVP (UW) médiane (min; max)	5.125 (3.36; 18)	1.86 (1.4; 5)		4.41 (3.24; 5.57)	4.05 (3.81; 4.28)
index médiane (min; max)	4.1 (2.5; 7.2)	4.7 (3.5; 8.42)	1.9	4.36 (3.81; 4.9)	4.1 (3.3; 4.28)
débit médiane (min; max)	6.93 (4.03; 11.9)	9.32 (5.57; 14.23)	2.9	8.3 (6.1; 10.5)	6.1

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; PAPd : pression artérielle pulmonaire diastolique ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; POD : pression de l'oreillette droite ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; UW : unité Wood

On observe au sein des cas du groupe 1, trois populations différentes. Les cas 22, 42, 57 et 96 (50%) avaient un hyperdébit et des RVP modérément élevées (< 5 UW) alors que les cas 68, 105, 106 et 107 (50%) avaient des RVP très élevées (> 5 UW), comme on le voit dans les HTAP héréditaires. Les cas 106 et 107 (25%) étaient des enfants au diagnostic d'HTP.

Au sein du groupe 2, les cas 36 et 66 (8.7%) étaient mixtes, avec un GTP > 12.

L'atteinte hépatique ne semblait pas influencer la survenue d'une HTAP « héréditaire » (tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques phénotypiques et génotypiques des cas avec diagnostic d'HTP prouvé par groupe à celles de témoins

Caractéristiques	Groupe 1 héréditaire (n=4)	Groupe 1 (n=4)	Groupe 2 (n=23)	Groupe3 (n=1)	Groupe4 (n=2)	témoins	pvalue	tot
Masculin	1 (25)	1 (25)	10 (43.5)	1 (100)	1 (50)	143 (43.9)	0.8647*	
Epistaxis	3 (75)	4 (100)	21 (91.3)	1 (100)	2 (100)	319 (97.9)	0.0693*	
Télangiectasies	3 (75)	4 (100)	22 (95.6)	1 (100)	2 (100)	304 (93.8)	0.4122*	
Nb télangiectasies médiane (min-max)	.	90 (17-668)	30 (7-277)	40 (40-40)	61 (61-61)	30 (1-869)	0.6585*	
Atteinte pulmonaire avérée	2 (50)	2 (50)	8 (34.8)	0	1 (50)	135 (48)	0.8188*	
Atteinte hépatique avérée	1 (25)	4 (100)	22 (95.6)	0	1 (100)	119 (48.8)	<0.0001*	
Diamètre AH >6.5mm	1 (25)	4 (100)	14 (60.9)	0	0	84 (25.8)	<0.0001*	2 vs 9
Au moins 1 fois présence ascite chez mavh	0	0	1 (4,3)	0	0	1 (1)	0.3767*	
Transplantation hépatique	0	0	5 (21.7)	0	0	2 (0.6)	<0.0001*	2 vs 9
MAV Neurologique avérée	0	0	2 (8.7)	0	0	24 (14.1)	1.0000*	
MAV digestive avérée	1 (25)	0	11 (47.8)	0	0	53 (46.1)	0.4649*	
Mutation présente	4 (100)	3 (75)	19 (82.6)	1 (100)	1 (50)	275 (91.4)	0.1821*	
Type de mutation							0.0043*	
ALK1	4 (100)	1 (25)	18 (78.2)		1 (100)	168 (61.1)		
Endogline		1 (25)	1 (4.3)	1 (100)		102 (37.1)		
SMAD4		1 (25)				5 (1.8)		
Complications actuelles/ATCD Thrombophlébites	0	0	0	0	2 (100)	18 (6)	0.2463*	
Malformation cardiaque	0	0	4 (17.4)	0	0	16 (5.4)	0.2328*	
Malformation aortique	0	0	1 (4.3)	0	0	5 (1.7)	0.4702*	
Maladie auto-immune	0	0	0	0	0	4 (1.3)	1.0000*	

Nb : nombre ; AH : artère hépatique ; ATCD : antécédents

- Prise en charge spécifique

En fonction des résultats hémodynamiques, les cas ont été pris en charge spécifiquement par vasodilatateurs pour les cas du groupe 1 (tableau 7) et par optimisation de la volémie, bevacizumab voire transplantation hépatique pour les cas du groupe 2 (tableau 8).

Tableau 7 : Prise en charge thérapeutique des cas d'HTP du groupe 1

cas	diurétiques	correction anémie	PEC FA	transplantation hép	bevacizumab	vasodilatateurs	si oui inh PDE	inh endothéline	prostanoides IV
22	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	non	non
42	oui	oui	non	non	non	non			
57	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui
68	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	non
96	oui	oui	non	non	non	non			
105	non	non	non	non	non	oui		oui	oui
106	non	oui	non	non	non	oui	oui	oui	oui
107	non	oui	non	non	non	oui	oui	oui	oui

PEC FA : prise en charge de la fibrillation atriale ; hép : hépatique ; inh PDE : inhibiteurs de la phosphodiesterase ; inh : inhibiteurs ; IV : intra-veineux

Tableau 8 : Prise en charge thérapeutique des cas d'HTP du groupe 2

cas	diurétiques	correction anémie	PEC FA	transplantation hép	bevacizumab	vasodilatateurs	si oui inh PDE	inh endothéline	prostanoides IV
5	oui	non	oui	non	oui	non			
13	oui	non	oui	non	non	non			
14	non	non	non	oui	non	non			
21	oui	oui	oui	non	non	non			
24	non	non	non	oui	non	non			
28	non	oui	oui	non	oui	non			
29	oui	oui	non	oui	non	non			
36	oui	non	oui	non	oui	oui	oui	non	non
44	oui	oui	non	oui	non	non			
45	non	oui	non	non	oui	non			
50	oui	oui	oui	non	oui	non			
55	non	non	non	non	non	non			
56	oui	oui	oui	non	oui	non			
58	non	oui	non	non	non	non			
59	oui	oui	oui	oui	oui	non			
60	oui	oui	non	oui	oui	non			
65	oui	oui	oui	non	oui	non			
66	oui	oui	oui	non	oui	non			
67	oui	oui	oui	non	oui	oui	non	oui	non
77	oui	oui	non	non	oui	non			
79	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui
99	oui	oui	oui	non	oui	non			
109	non	non	oui	non	non	non			

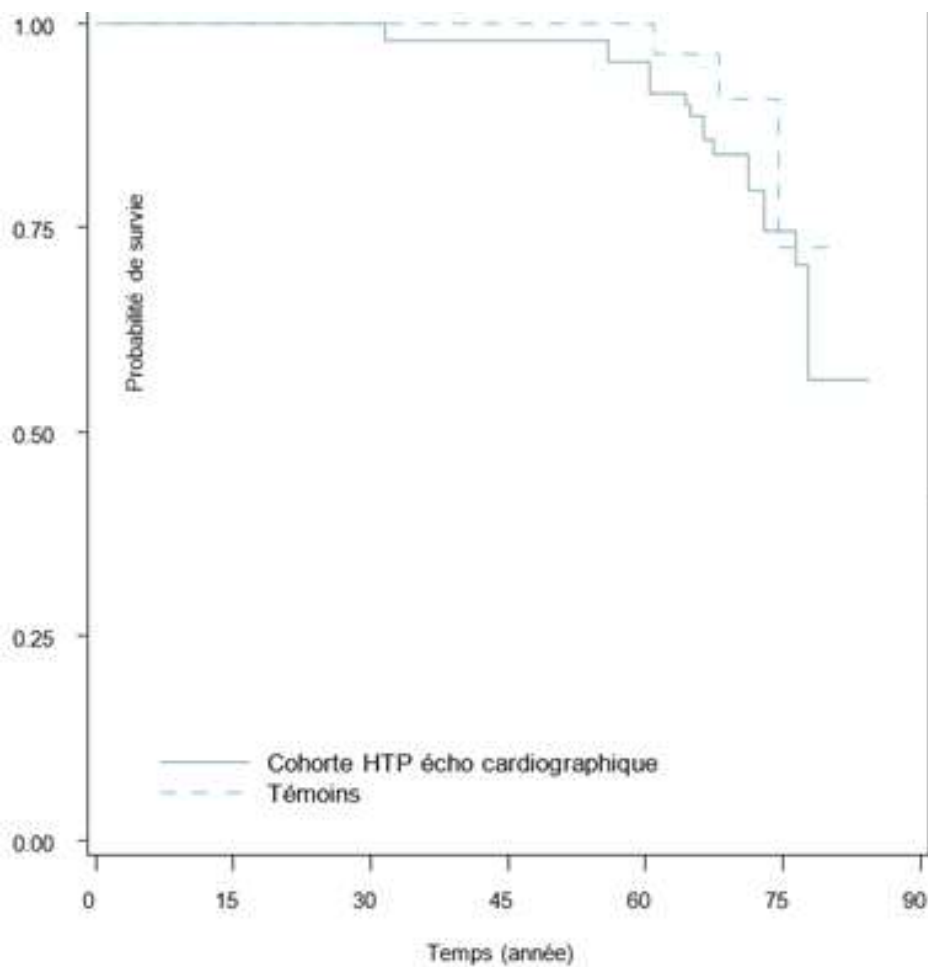
PEC FA : prise en charge de la fibrillation atriale ; hép : hépatique ; inh PDE : inhibiteurs de la phosphodiesterase ; inh : inhibiteurs ; IV : intra-veineux

- Comparaisons de survie

Les courbes de survie sont montrées dans les figures 2, 3 et 4. Les cas avec suspicion échographique d'HTP (cohorte HTP échocardiographique) ont une survie identique à celle des témoins (figure 2). Les patients avec une HTP prouvée (cohorte HTP en cathétérisme

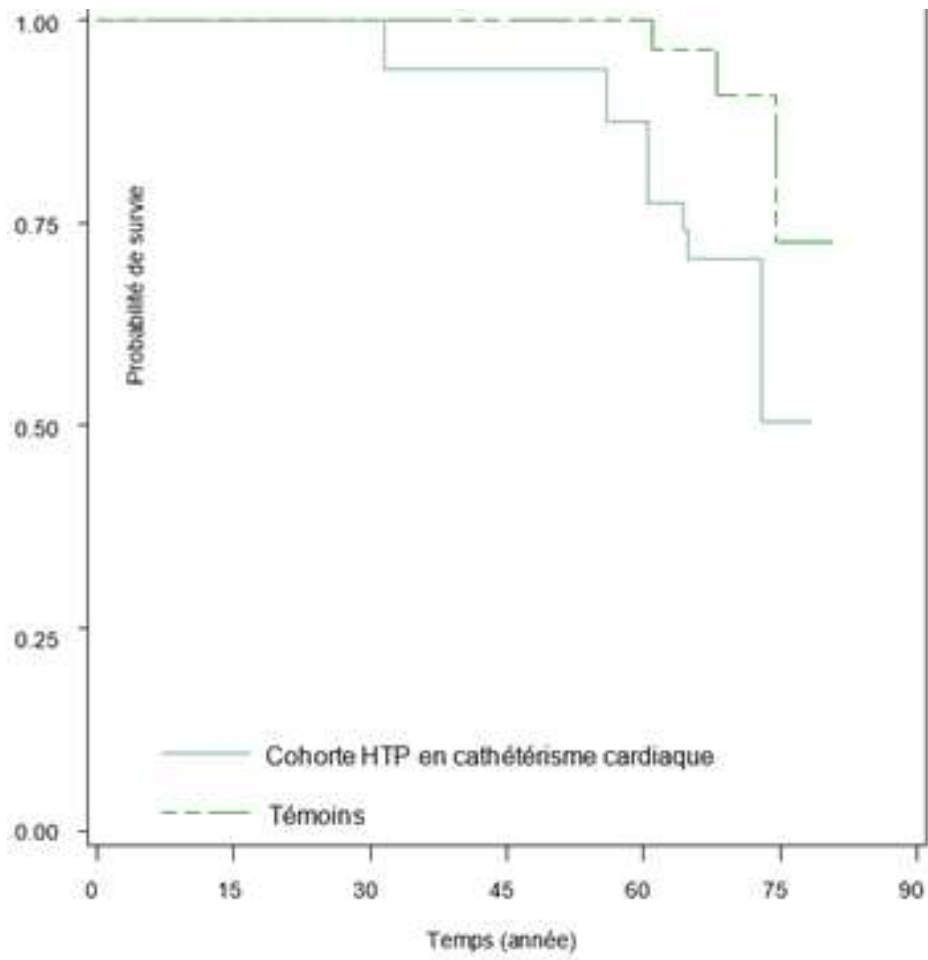
cardiaque) ont en revanche une probabilité de survie moindre que celle des témoins (figure 3). Parmi ces patients avec HTP prouvée, les cas du groupe 1 avaient une probabilité de survie significativement moindre que les cas du groupe 2 ou les témoins (figure 4). Il ne semblait pas y avoir de différence de survie entre les cas du groupe 2 et les témoins.

Figure 2 : Comparaison de la survie globale des patients de la cohorte HTP échocardiographique et des témoins avec échocardiographie normale



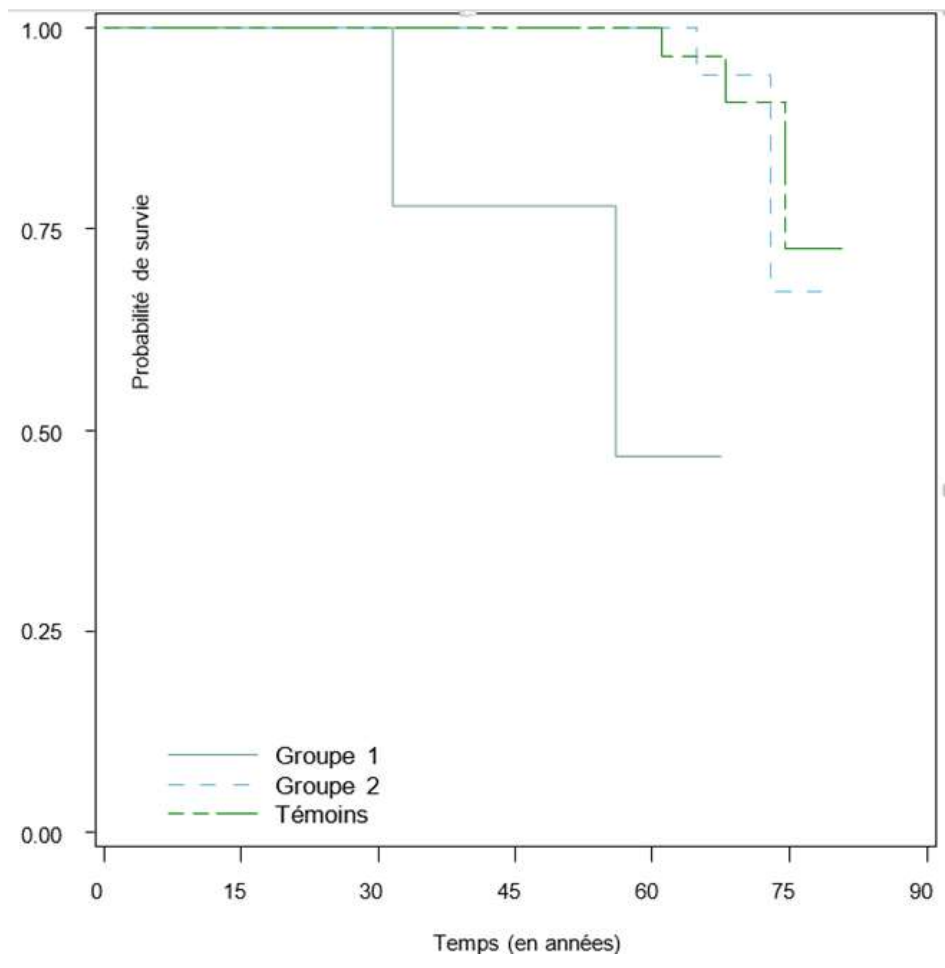
pvalue log-rank de la survie : 0.1696

Figure 3 : Comparaison de la survie globale des patients avec diagnostic d'HTP confirmé en cathétérisme cardiaque et des témoins avec échocardiographie normale



pvalue logrank de la survie : 0.0009

Figure 4 : Comparaison de la survie globale des patients avec HTP confirmée par cathétérisme cardiaque du groupe 1, du groupe 2 et des témoins avec échocardiographie normale



pvalue log-rank de la survie : <.0001

IV. Discussion

La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) du groupe 1 (34)(35)(37)(36) et d'une HTP liée à une insuffisance cardiaque gauche à haut débit (9) est une complication rare mais déjà décrite au cours de la maladie de RO. En revanche, il a rarement été rapporté les fréquences respectives et les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des différentes formes d'HTP dans une vaste cohorte nationale de patients suivis pour maladie de RO.

Dans cette étude rétrospective, qui est la plus importante rapportée à ce jour, nous mettons en évidence la diversité des formes d'HTP observées au cours de la maladie RO. Pour cette raison, notre étude illustre aussi l'importance du cathétérisme cardiaque en cas de suspicion d'HTP, afin de définir le groupe hémodynamique auquel l'HTP doit être relié compte tenu des implications pronostiques et probablement thérapeutiques (hors du champ d'investigation de notre étude). Par contre, dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'autre facteur prédisposant à la survenue d'une HTP que ceux précédemment décrits.

La prévalence de l'HTP dans la population RO est mal connue et estimée $< 1\%$ (9). Pour le dépistage, l'échographie cardiaque est un examen simple, disponible et non invasif, via l'estimation de la PAPs (48)(43)(32). Les seuils que nous avons choisis sont discutables. Un seuil à 40 mmHg semble adapté au dépistage même pour des cas de moins de 50 ans (21). Dans une série de 68 patients non sélectionnés, après exclusion de cas apparentés à un porteur connu d'HTP, Olivieri *et al.* (32) estiment à 13.5% les cas ayant une élévation de la PAPs. Dans notre série de patients atteints de maladie RO mais non sélectionnés, la PAPs est estimée ≥ 40 mmHg pour 4.23% des patients.

La prévalence minimale, par rapport aux données de la base, d'HTP confirmée par les données hémodynamiques (tous groupes confondus) est de 1.5%. Si l'échocardiographie permet le dépistage, une confirmation hémodynamique invasive nous semble très importante pour confirmer le diagnostic et en préciser le type hémodynamique. En effet, dans notre série, 8/47 (17%) des patients n'ont aucune forme d'HTP. Ces chiffres devraient être confirmés dans une étude prospective de dépistage systématique de l'HTP

chez les patients atteints de maladie RO à l'aide d'un algorithme spécifique comme cela a été le cas pour d'autres pathologies exposées à ce risque (sclérodémie (49)(50), atteinte par le VIH (51)(52), drépanocytose (53)(54)(55)).

Nous décrivons 8 cas d'HTAP (groupe 1) soit une prévalence minimale de 0.3% alors que sa prévalence est de 1,5 cas pour 100000 habitants dans la population générale (37). On sait que ces patients, atteints d'une HTAP et d'une maladie de RO ont un profil hémodynamique plus rassurant que ceux porteurs d'une HTAP idiopathique ou liée à la mutation BMPR2 mais ont un pronostic plus rapidement défavorable (33). Notre groupe comporte deux enfants, comme cela a pu être précédemment décrit (38). Nous identifions pour la première fois 4 cas chez qui les RVP sont peu élevées et l'index cardiaque élevé, les différenciant du profil classique des HTAP avec élévation nette des RVP, les rapprochant peut-être des cardiopathies congénitales à débit élevé compliquées d'HTAP. De même, nous décrivons 2 cas d'HTP du groupe 2 mixte, avec une composante précapillaire. Ces différents profils hémodynamiques ne sont pas expliqués par les variables phénotypiques ou génotypiques que nous avons étudiées. Ils pourraient être la conséquence de l'hyperdébit. On peut supposer, comme dans les cardiopathies congénitales, que l'exposition chronique à un débit augmenté conduit au remodelage progressif du lit vasculaire, conduisant à une élévation des RVP et à la survenue d'une HTAP (56).

L'histoire naturelle de l'HTP du groupe 2 pur est décrite, débutant par un hyperdébit conduisant à une atteinte cardiaque gauche, la survenue d'une HTP puis secondairement une atteinte cardiaque droite (43)(30). Ces profils hémodynamiques d'HTAP avec hyperdébit et d'HTP du groupe 2 mixte sont-ils une étape avant la survenue définitive d'une HTP de groupe 2 pur ou correspondent-ils à des réponses différentes au même mécanisme lésionnel initial qu'est l'hyperdébit ? Des études prospectives de suivi hémodynamique seraient nécessaires afin d'étayer ces hypothèses.

Concernant les facteurs prédisposant à la survenue d'une HTP, nous n'avons pas pu mettre en évidence de nouveaux facteurs en plus de ceux précédemment décrits. En effet, les atteintes hépatiques sont corrélées à une cardiopathie à haut débit, donc aux HTP de groupe 2 (43)(30). De même, la plus forte prévalence de la mutation ALK1 est bien démontrée tant dans sa corrélation avec les atteintes hépatiques sévères que dans les rares cas d'HTAP (34)(35)(37)(57). Si l'atteinte digestive est difficile à relier à une

vasculopathie pulmonaire, elle peut participer indirectement à une défaillance cardiaque par le biais de l'anémie engendrée. Néanmoins, les données renseignées dans la base sont difficiles à interpréter en raison du dépistage de cette atteinte uniquement en cas de point d'appel. La corrélation entre le nombre de téléangiectasies et l'hypertension pulmonaire peut être liée à un même mécanisme de remodelage vasculaire. Ces caractéristiques ne sont néanmoins pas confirmées dans notre étude dans l'analyse des HTP prouvées.

Enfin, nous confirmons que la survenue d'une HTP grève la survie des patients. Il semble que ce pronostic soit exclusivement lié à celui des HTAP. En raison des différents profils que nous avons mis en évidence, de leur prise en charge thérapeutique différente (vasodilatateurs dans les formes précapillaires, bevacizumab (39)(22)(41)(42) ou transplantation dans le groupe 2 (16)(44), riociguat ou thromboendartériectomie dans le groupe 4 (27)) et de leur survie différente, il nous semble indispensable de proposer une évaluation de la PAPs en échocardiographie à tous les patients porteurs de RO en cas de dyspnée inexplicée, de signes d'insuffisance cardiaque, de signes d'HTP ou d'atteinte hépatique sévère et de confirmer par cathétérisme cardiaque droit si la PAPs est supérieure ou égale à 40 mmHg.

Notre étude comporte certaines limites qui nécessitent d'être évoquées. Tout d'abord, la non réalisation systématique des échocardiographies de dépistage qui ne permet pas d'affirmer la prévalence de la suspicion d'HTP dans la maladie de RO. Cependant, les 2598 patients ont eu une évaluation clinique avec interrogatoire spécialisé à la recherche d'une dyspnée. De plus, 445 patients ont eu cette échocardiographie de dépistage, ce qui constitue la plus grande cohorte rapportée à ce jour (58)(59). L'autre limite est que seulement 47/110 (43%) des patients suspects d'HTP en échocardiographie ont eu une exploration hémodynamique invasive. Cela limite les résultats de la fréquence respective des différentes formes hémodynamiques d'HTP. Cependant, cela n'empêche pas de montrer que ces différentes formes existent, ce qui était l'objectif de notre étude. Jamais, il n'avait été suggéré une différence de survie en comparant ces différentes formes hémodynamiques entre elles. Une étude prospective complémentaire avec analyse hémodynamique systématique serait nécessaire pour en préciser les proportions respectives et confirmer ces différences pronostiques.

V. Conclusion

En conclusion, nous n'avons pas mis en évidence d'autres facteurs prédisposants que l'atteinte hépatique de la maladie et la mutation ALK1 à la survenue d'une HTP au cours de la maladie de RO. En raison de son mauvais pronostic, l'HTP nécessite d'être dépistée par échocardiographie et confirmée par cathétérisme cardiaque droit. La physiopathologie de la survenue de profils hémodynamiques avec hyperdébit et composante précapillaire mériterait d'être explorée par des études prospectives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Plauchu H, Dupuis-Girod S. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Prat*. 2009 Sep 20;59(7):899–903.
2. Brunet G, Lesca G, Génin E, Dupuis-Girod S, Bideau A, Plauchu H. Trente ans d'étude de la maladie de Rendu-Osler en France : démographie historique, génétique des populations et biologie moléculaire. *Population*. 2009 Dec 16;Vol. 64(2):305–25.
3. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000 Mar 6;91(1):66–7.
4. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 1994 Dec;8(4):345–51.
5. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Fauré S, Weissenbach J, Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet*. 1995 May;4(5):945–9.
6. Shovlin CL. Molecular defects in rare bleeding disorders: hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):145–50.
7. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. [Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]. *Médecine Sci MS*. 2010 Oct;26(10):855–60.
8. Duffau P, Lazzaro E, Viallard J-F. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2014 Jan;35(1):21–7.
9. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier J-F. Pulmonary Vascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler Disease). *Respiration*. 2007;74(4):361–78.
10. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou L-S, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):463–70.
11. Piskorz MM, Waldbaum C, Volpacchio M, Sordá J. [Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011 Sep;41(3):225–9.
12. Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol*. 2006 Sep;85(9):631–2.
13. Dheyauldeen S, Østertun Geirdal A, Osnes T, Vartdal LS, Dollner R. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis: effectiveness of an injection protocol based on the vascular anatomy of the nose. *The Laryngoscope*. 2012 Jun;122(6):1210–4.
14. Fleagle JM, Bobba RK, Kardinal CG, Freter CE. Iron deficiency anemia related to hereditary hemorrhagic telangiectasia: response to treatment with bevacizumab. *Am J Med Sci*. 2012 Mar;343(3):249–51.

15. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *The Laryngoscope*. 2011 Mar;121(3):636–8.
16. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin J-C, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):948–55.
17. Maron BA. Hemodynamics Should Be the Primary Approach to Diagnosing, Following, and Managing Pulmonary Arterial Hypertension. *Can J Cardiol*. 2014 Sep 28;
18. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25, Supplement):D34–41.
19. Seferian A, Simonneau G. [Pulmonary hypertension: definition, diagnostic and new classification]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2014 Sep;43(9):935–44.
20. Held M, Linke M, Jany B. [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2014 Jul;139(30):1511–7.
21. Armstrong DW, Tsimiklis G, Matangi MF. Factors influencing the echocardiographic estimate of right ventricular systolic pressure in normal patients and clinically relevant ranges according to age. *Can J Cardiol*. 2010 Feb;26(2):e35–9.
22. Sitbon O, Savale L, Jaïs X, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Presse Médicale*. 2014 Sep;43(9):981–93.
23. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25, Supplement):D100–8.
24. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in copd: Epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010 Jun 1;137(6_suppl):39S – 51S.
25. Cottin V. Hypertension pulmonaire au cours des maladies respiratoires chroniques. *Presse Médicale*. 2014 Sep;43(9):945–56.
26. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):735–42.
27. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319–29.
28. Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: a new target for medical therapies? *Eur Respir Rev*. 2013 Jan 9;22(129):258–64.
29. Mercier O, Fadel É, Mussot S, Fabre D, Ladurie F-L, Angel C, et al. Traitement chirurgical de l'hypertension pulmonaire post-embolique. *Presse Médicale*. 2014 Sep;43(9):994–1007.
30. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2009 Jan 5;33(5):1186–94.
31. Trelle E, Johansson BW, Linell F, Ripa J. Familial pulmonary hypertension and multiple abnormalities of large systemic arteries in Osler's disease. *Am J Med*. 1972 Jul;53(1):50–63.

32. Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F, Semino L, Corno S, Valacca C, et al. Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med*. 2006 Mar;8(3):183–90.
33. Girerd B, Montani D, Coulet F, Sztrymf B, Yaici A, Jaïs X, et al. Clinical Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Carrying an ACVRL1 (ALK1) Mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 15;181(8):851–61.
34. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2003 Jan 12;40(12):865–71.
35. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and Molecular Genetic Features of Pulmonary Hypertension in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):325–34.
36. Chen Y-J, Yang Q-H, Liu D, Liu Q-Q, Eyries M, Wen L, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia-associated pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2013 Oct 1;43(10):1016–24.
37. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, Horn EM, Knowles JA, Marchuk DA, et al. Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2004 Jan 3;23(3):373–7.
38. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, Tulloh R, Mache CJ, Morrell NW, et al. Transforming Growth Factor- β Receptor Mutations and Pulmonary Arterial Hypertension in Childhood. *Circulation*. 2005 Jan 2;111(4):435–41.
39. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2004 Jan 5;59(5):446–8.
40. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, Randall R, Chowdhury HM, Snape KM, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2011 Dec 1;32(12):1385–9.
41. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Adlbrecht C, Lang IM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur J Clin Invest*. 2006 Sep 1;36:71–2.
42. Chang S-A, Jang SY, Ki C-S, Kang I-S, Kim D-K. Successful bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Heart Vessels*. 2011 Mar;26(2):231–4.
43. Ginon I, Decullier E, Finet G, Cordier J-F, Marion D, Saurin J-C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver vascular malformations and cardiac consequences. *Eur J Intern Med*. 2013 Apr 1;24(3):e35–9.
44. Dupuis-Girod S, Chesnais A-L, Ginon I, Dumortier J, Saurin J-C, Finet G, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: A single-center study. *Liver Transpl*. 2010 Mar 1;16(3):340–7.

45. Ayala E, Kudelko KT, Haddad F, Zamanian RT, de Jesus Perez V. The intersection of genes and environment: Development of pulmonary arterial hypertension in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and stimulant exposure. *Chest*. 2012 Jun 1;141(6):1598–600.
46. Naeije R, Vachiery J-L, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013 Jan;41(1):217–23.
47. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2004 Sep;25(5):348–55.
48. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2013 Jan;26(1):1–14.
49. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 1;52(12):3792–800.
50. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1340–9.
51. Savale L, Lador F, Jais X, Montani D, Simonneau G, Humbert M, et al. [HIV-related pulmonary arterial hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2012 Apr;29(4):491–500.
52. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy J-F, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Therapy Era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):108–13.
53. Hayes MM, Vedamurthy A, George G, Dweik R, Klings ES, Machado RF, et al. Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov 1;11(9):1488–9.
54. Caughey MC, Hinderliter AL, Jones SK, Shah SP, Ataga KI. Hemodynamic Characteristics and Predictors of Pulmonary Hypertension in Patients With Sickle Cell Disease. *Am J Cardiol*. 2012 May 1;109(9):1353–7.
55. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):44–53.
56. Calderón-Colmenero J, Sandoval Zárate J, Beltrán Gámez M. [Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome]. *Arch Cardiol México*. 2015 Mar;85(1):32–49.
57. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*. 2006 Jan 2;43(2):97–110.
58. Ni Bhuachalla CF, O' Connor TM, Murphy M, Colwell N, Brady A. Experience of the Irish National Centre for hereditary haemorrhagic telangiectasia 2003–2008. *Respir Med*. 2010 Aug 1;104(8):1218–24.
59. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou L-S, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):463–70.

VU

NANCY, le 8 avril 2015
Le Président de Thèse

NANCY, le 10 avril 2015
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur D. WAHL

Professeur M. BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6876

NANCY, le 17 avril 2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

- Rationnel

Les caractéristiques génotypiques et phénotypiques de la maladie de Rendu Osler (RO) avec hypertension pulmonaire (HTP) ne sont pas clairement établies. Les mécanismes de l'HTP associée à la maladie de RO ont été peu étudiés.

- Méthodes

Dans cette étude rétrospective, nous avons étudié tous les cas suspects d'HTP chez les patients atteints de maladie de RO certaine recensés dans la base de données du centre de référence national. Tous les patients ayant une Pression Artérielle Pulmonaire systolique ≥ 40 mmHg estimée par échocardiographie ont été sélectionnés. Quand un cathétérisme cardiaque droit était pratiqué, le diagnostic d'HTP était retenu pour une Pression Artérielle Pulmonaire moyenne ≥ 25 mmHg. Ces cas ont été classés selon leur profil hémodynamique parmi les 5 groupes d'HTP définis selon la classification internationale. Les caractéristiques phénotypiques et génotypiques ont été colligées et comparées à celles d'une population témoin (patients ayant une maladie de RO certaine sans suspicion d'HTP).

- Résultats

Parmi 2598 cas de maladie de RO certaine, 110 avaient une suspicion d'HTP. Les facteurs de risque d'HTP associés étaient l'atteinte hépatique et la mutation ALK1. Quarante-sept de ces 110 cas ont eu un cathétérisme cardiaque droit, 38/47 ont eu un diagnostic d'HTP. Il s'agissait en majorité d'HTP post-capillaires (groupe 2) mais nous avons identifié pour la première fois d'autres profils hémodynamiques : des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1) avec débit élevé et résistances vasculaires pulmonaires peu élevées et des cas d'HTP du groupe 2 avec une composante précapillaire. La probabilité de survie était moindre chez les cas avec HTP que chez les témoins.

- Conclusion

Cette étude ne permet pas d'identifier de nouveau facteur de risque d'HTP mais montre la diversité de ses mécanismes. La description de cas mixtes suggère un continuum entre les profils pré et post-capillaires ou une évolution différente en réponse à l'hyperdébit.

TITRE EN ANGLAIS: A phenotypic and genotypic study of pulmonary hypertension in Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Survival correlation.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : maladie de Rendu Osler, hypertension pulmonaire, survie

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
