



Complications infectieuses et maladie de Rendu-Osler : étude descriptive multicentrique

Rémy Marnai

► To cite this version:

Rémy Marnai. Complications infectieuses et maladie de Rendu-Osler : étude descriptive multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297335

HAL Id: hal-03297335

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297335>

Submitted on 23 Jul 2021

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>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2018

THÈSE DE SPÉCIALITÉ

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentation et soutenance publique

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

MARNAI Rémy

le 14 septembre 2018

COMPLICATIONS INFECTIEUSES ET MALADIE

DE RENDU-OSLER :

ETUDE DESCRIPTIVE MULTICENTRIQUE

Membres du jury :

M. le Professeur JAUSSAUD Roland

Président et Directeur

M. le Professeur HARLE Jean-Robert

Juge

M. le Docteur GALLET Patrice

Juge

M. le Docteur LOPEZ Anthony

Juge

Mme le Docteur REVUZ Sabine

Juge et Directrice

12 juillet 2018



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 Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

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

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^[1]_{SEP} - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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 Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

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)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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 LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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 Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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 Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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 : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

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 - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

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

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

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 Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIERE

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*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

Docteur Nicolas GIRERD

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 BURSZEJN

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

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

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 Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
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 Président et directeur de thèse

M. le Professeur JAUSSAUD Roland

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service de Médecine Interne et Immunologie clinique

CHRU Nancy - Hôpital Brabois

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre soutien dans l'élaboration de cette thèse, tout au long de mon internat et en particulier lors du semestre passé dans votre service, ainsi que pour l'ensemble de votre enseignement.

Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge

M. le Professeur HARLE Jean-Robert

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service de Médecine Interne

Hôpital de la Timone - Assistance Publique des

Hôpitaux de Marseille

Vous me faites l'honneur de venir de la Cité Phocéenne pour juger cette thèse, et je vous en remercie. Je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez accordée lors de ma venue dans votre service, la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard, votre accessibilité sans égale et votre enseignement au quotidien.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge

M. le Docteur GALLET Patrice

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Service d'Oto-Rhino-Laryngologie

CHRU Nancy - Hôpital Brabois

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie d'apporter le caractère multidisciplinaire à mon jury de thèse.

Veillez à recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge

M. le Docteur LOPEZ Anthony

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Service d'Hépto-Gastro-Entérologie

CHRU Nancy - Hôpital Brabois

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. Je te remercie d'apporter le caractère multidisciplinaire à mon jury de thèse, d'autant plus que j'ai quelques conflits d'intérêts avec cette spécialité.

Reçois l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge et directrice

Mme. le Docteur REVUZ Sabine

Docteur en Médecine Interne

Service de Médecine Interne – Hôpitaux Privés de Metz

*Tu me fais l'honneur de m'encadrer dans ce travail de thèse, et je t'en remercie.
Je ne pouvais espérer mieux.*

*Merci pour ta patience, pour ton schéma sur l'éosinophilie, et surtout pour
m'avoir transmis ce que tu sais, et cela continuera malgré la distance.*

Je ne sais comment te remercier (budget chaussures limité).

Reçois l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma famille,

Maman,

Tu as toujours été là pour moi, merci pour ton éducation. Sans toi je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci de m'avoir supporté, parfois, ou tout le temps peut-être.

Papa et Denise,

Vous m'avez prodigué des conseils judicieux depuis toujours. Merci pour votre présence indéfectible et vos encouragements. Sans vous également je n'aurais pas réussi.

Juju, Marine et Nell,

Le temps et la distance nous a rapproché, et c'est une excellente chose. Merci pour votre petite "merveille".

Tiphaine, Guillaume, Hugo et Ethan,

Merci pour vos conseils avisés. Un grand merci de m'avoir choisi comme Parrain. Je garde à jamais en mémoire les moments dans les parcs et bords de Loire avec les petits.

Maxime, Sophie, Théo et Mathéis,

Malgré la distance, et les occasions trop rares de se voir en chair et en os, je vous remercie d'être vous. Mathéis, ne grandit pas aussi vite que ton frère.

Tonton et Tata,

Merci pour toutes les vacances et Noël passés ensemble. Merci Tonton d'avoir essayer de m'ouvrir au sport, même si ça n'a pas vraiment fonctionné et Tata de m'avoir transmis ton goût pour le bavardage.

"Cousin", Marie, Noémie, Elsa et Mahé,

Tu es un exemple pour moi "Cousin", même si on se voit que trop peu fréquemment, il va falloir changer ça ! Je pense bien à vous.

A tout le reste de la famille.

A mes grands-parents et à Mémère, partis trop tôt et qui me manquent.

A ma belle-famille et plus...

Charlotte,

Merci d'être entrée dans ma vie il y a déjà bien longtemps, de me supporter au réveil et au coucher...

Merci de m'avoir guidé dans mes choix, qui ne sont jamais simples.

Merci de m'avoir dit oui, et pourquoi ne pas être un peu plus nombreux prochainement...

Régine et Philibert,

Merci de m'avoir aussi bien accueilli dans votre famille, qui est maintenant la mienne et de m'avoir fait découvrir la culture malgache et Madagascar, une chance inestimable.

Merci d'avoir accepté une certaine demande.

"Belle-Sœur",

Merci d'être là pour ta sœur, pour les découvertes qu'on fait en ta présence, un enrichissement indispensable. Tu nous manques en France.

Aux cousins, cousines, oncles et tantes Malgaches et au sens Malgache du terme,

Merci pour votre accueil et votre bonne humeur permanente.

A mes amis, du groupe de lycée et d'enfance,

Benoît et Claire, Clémence, Etienne et Emilie, Lucas, Mathilde, Momo, Patosh, Pauline et Nico, Nelson, Jojo et tous ceux que j'ai oublié.

C'est une chance de vous avoir auprès de moi depuis toutes ces années, de compter sur vous à n'importe quel moment et pour n'importe quoi. Ne changez rien les amis.

A ceux rencontrés au cours de mes études Angevines,

Alex pour les shooters glacés, Anne-Saucisse pour les soirées "Fajitas-The Voice" de D4, Antoine pour ton regard suspect de Roumanie, Clémou pour toi et ton caractère exceptionnel, Chamo pour tes imitations de caniche, Cloclo pour les économies que nous a fait faire, Guigui pour m'avoir "soutenu" en soirée, Kélamo pour ton soutien psychiatrique au combien nécessaire, Laure pour ta maladresse et ta douce folie, Machou pour tes chutes en vélo près de l'entrée du CHU, Nico pour ton franc parler et tes coups de pieds aux fesses utiles, Thomas Badou tout est dit dans "Mimile", Ricky pour m'avoir choisi comme témoin et à mes sous-colleuses de D4 sans qui je ne serais là Claire et Aude, et à celles et ceux que j'ai oublié...

A ceux rencontrés au cours de mon internat,

Kevinou car tu es parfait (à ce qu'on dit), Fabien tu es validé, "sœur poisson" pour ta mémoire hors du commun, Samantha pour le Golf de repos de garde, Carole pour les soirées "céréales-Camenbert" de l'internat, Baptiste pour tous ces semestres en ta compagnie en particulier dans le Sud, Leffe avec qui je suis ravi de poursuivre l'aventure en RMC, Gabriel pour l'humour "Fauteuil", Romain pour ce premier semestre qui n'aurait pas été celui-ci sans toi, sans Maman Morgane et sans le Dr Chamane (Garde Fanny bien près de toi !).

A ceux rencontrés à l'internat Lobau,

Camille pour les soirées terrasses de l'internat avec Jérémie et Anaëlle, Paul pour la partie de chasse, Paul-Henri pour ta chambre d'handicapé, Fayçal pour les quelques moments au "Gustave", Christophe avec ses blagues toujours pleines de bon goût et de poésie, Delphine pour les pauses Coca de l'ICL avec ton cette super équipe (Anne, Charlotte, Camille, Cyril, Mathilde, Maria, MC, Lionel...).

A l'équipe d'Hépatogastro-entérologie

Chloé (Liliane ou Catherine ?), PL, Iulka et Hermine, pour tous les merveilleux moments passés avec vous... Manu et Marion qui me manquent et qui m'ont fait découvrir Marseille, Mathilde et Wandrille pour les conseils vins et cigares, Arthur et Oliviane pour les soirées sur votre terrasse, Guillaume et Anne pour votre accompagnement du début, Mathias et Anne pour me faire rire avec le triathlon, Zonzon pour la bière, Arthur pour les conseils du début d'internat, Marie-Lise pour les discussions de l'internat, Jeannot pour ta classe, et JB, Virginie, Marie-Caro, Benji...

A toute la Médecine Interne de Lorraine et d'ailleurs

Le CHED avec deux médecins exemplaires en tout point qui m'ont fait découvrir et aimer cette spécialité que sont Hélène et Marc (avec la boîte jaune du bureau et cette équipe paramédicale en or, Célestine, Audrey). Mille mercis.

Le service du CHU avec l'hospitalisation de semaine et tous les médecins du service qui m'ont appris tant de choses lors des staffs, visites ... (Joëlle, Shirine, Jérémy...). Et tous les co-internes avec qui je n'ai pas travaillé directement (Suzanne, Paul, Hugo, Martin, Morgane, Marie, Fabien, Alexis...) et les anciens devenus Chefs (Thomas pour les relectures, Julien pour ta folie...) mais avec qui on a passé des congrès d'un sérieux inégalable...

Au service de La Timone, où j'ai appris à utiliser plus intelligemment mes connaissances et développer mon sens clinique (sclère bleu, consommation d'argile). Un immense respect à M. le Pr. DURAND, Laure, Julie, mes bébés internes Shanna, Shannon et Thibaut, et la fausse "méchante" Vanida". Six mois merveilleux en votre compagnie et celle du soleil !!!

A la Réanimation Lorraine

Au service de Brabois, qui m'a fait découvrir la réanimation. Pour ces rencontres exceptionnelles (Benoit mon papa de réa, Gauthier pour ton sourire inversé et mon deuxième papa de la réa, Matthieu et son humour 15ème degré, ONISKOFF et ton calme...).

Au service de Mercy, de supers co-internes (Anne-So, Gauthier, Laurent, Selin, Mathieu) une équipe médicale exceptionnelle, Yohan pour son humour "limite-limite", Jessica pour son humanité cachée et les potins, Rostane pour les conseils que tu m'as prodigué et d'être un exemple pour moi, Damien pour nous faire réfléchir pour de vrai, Guillaume pour ton côté ours mal léché (j'ai pas toujours compris ce que tu disais), Serge pour sa culture et son ouverture, Béatrice pour apporter un peu de calme, Pierre pour ta ponctualité, Cyril pour ton impatience et le vélo, Sébastien à qui je dois tout et ne pourrais jamais assez le remercier...

Au service de Central, que je découvre. Un grand merci à M. les Pr BOLLAERT et Pr GIBOT, Marie, Aurélie, Lionel, Khaoula, Guilhem et Pierre pour ce que vous m'avez appris et que vous m'apprendrez. Merci de me faire confiance, c'est un honneur pour moi de travailler chez vous bientôt.

Merci aussi à cette super équipe d'internes, pour mon dernier semestre, je suis heureux de l'avoir partagé avec vous.

Aux oubliés

Merci également à M. le Pr. CHABOT, Bertrand, Angelica, M. le Pr FEUGIER, Maman Maud, Stéphanie, les Pr. BENETOS et Pr. PERRET-GUILLAUME, Clémence « Shaun le mouton », Mathieu, Sophie...

A tous mes co-internes rencontrés dans les différents stages que je n'ai pas cité. Et toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH, secrétaire (Josépha en première), sans qui on ne servirait à rien...

SERMENT

« Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

INTRODUCTION DU SUJET	19
Généralités :	19
Historique :	19
Epidémiologie :	19
Physiopathologie :	19
Critères diagnostiques :	20
Génétique :	21
Atteintes spécifiques :	22
Complications infectieuses :	24
L'organisation du système français :	25
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	26
ARTICLE SCIENTIFIQUE	30
INTRODUCTION :	30
MATERIELS ET METHODE :	31
RESULTATS :	33
DISCUSSION :	37
CONCLUSION	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45
FIGURES ET TABLEAUX	50

INTRODUCTION DU SUJET

Généralités :

La maladie de Rendu-Osler (MRO), ou Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT), est une maladie vasculaire rare mais ubiquitaire, d'origine génétique.

Historique :

La maladie commença à être décrite par le Dr Rendu à Paris en 1896: il décrivait l'observation d'un homme présentant une épistaxis quotidienne associée à une anémie. Il remarqua la présence de télangiectasies au niveau de la muqueuse buccale, des lèvres et des fosses nasales et le caractère héréditaire des symptômes. L'hypothèse d'une hémophilie acquise fut formulée. Cette association fut également remarquée par le Dr Osler au Canada en 1901 et par le Dr Weber en Angleterre en 1907. La maladie, connue sous différents vocables, prendra le nom de « Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia » en 1909 par le Dr Hanes (1-3).

Epidémiologie :

La MRO a une prévalence moyenne de 1 pour 5 000 à 8 000 personnes (1), variable selon les pays et les régions. En France la prévalence de cette maladie est très variable: 1 / 3 375 (maximum) dans le département de l'Ain et 1 / 126 000 dans le département de la Sarthe (minimum) (3).

Physiopathologie :

La physiopathologie de la MRO est encore mal connue. Les différentes mutations décrites, touchant les protéines de l'Endogline, de ALK-1 et de Smad-4 interviennent dans la voie de signalisation TGFbêta/BMP, qui a un rôle cytotatique. Cette voie de signalisation emploie de nombreux récepteurs différents, et ceux touchés par les

mutations de la MRO sont essentiellement exprimés au niveau des cellules endothéliales, ce qui explique que l'atteinte clinique est essentiellement vasculaire dans la MRO (4).

La découverte de la protéine BMP9, qui serait un ligand du récepteur ALK1 et de son corécepteur l'Endogline, suggérerait que cette voie de signalisation contrôlerait la phase de maturation de l'angiogenèse (5). Cette voie de transduction du signal interviendrait dans la régulation de la prolifération, de la différenciation, de l'apoptose et de la migration cellulaire. Tout ceci serait responsable d'un déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques à l'origine de la maladie (2,6).

D'après Dupuis-Girod et Al. (4)

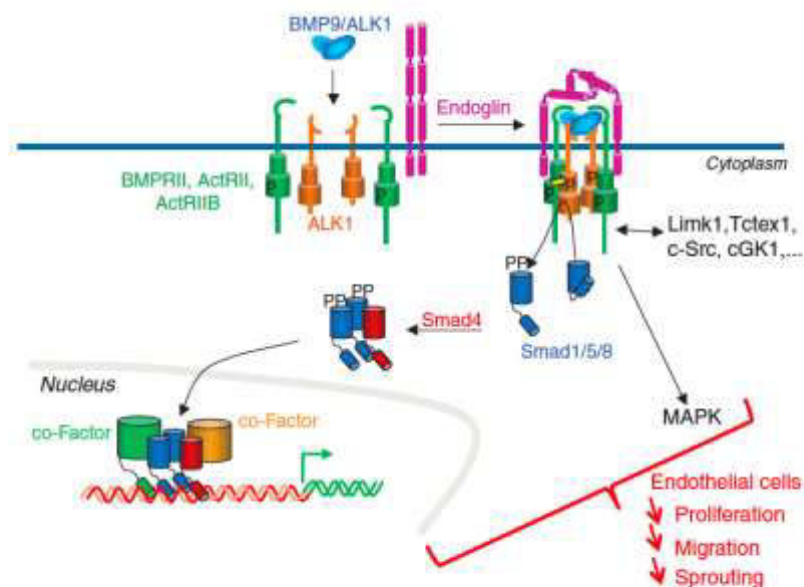


Fig. 1. The bone morphogenetic protein (BMP)9/10 signaling pathways and their functions in endothelial cells. BMP9/10 binding to activin receptor-like kinase (ALK)1 and the type II receptors (BMPRII, ActRII, and ActRIIB) induces Smad1/5/8 phosphorylation and Smad-independent [LimK1, Tctex1, c-src, cGK1, and mitogen-activated protein kinase (MAPK)] signaling pathways, which inhibit endothelial cell proliferation, migration, and sprouting.

Critères diagnostiques :

Le diagnostic de la MRO est clinique. Il utilise les critères de Curaçao définis en 2000 (7).

Le diagnostic est " *Certain* " si trois critères sont présents, " *Probable* " ou " *Suspecté* " si deux critères sont présents et " *Peu probable* " si moins deux des critères sont présents.

Parmi les critères suivants :

- 1) La présence d'épistaxis spontanées, récidivantes, irrégulières ;
- 2) La présence de télangiectasies, multiples, touchant des zones caractéristiques : lèvres, la cavité buccale, les doigts et la muqueuse nasale ;
- 3) La présence d'une ou plusieurs manifestations viscérales à type de fistule artérioveineuse pulmonaire, neurologique ou hépatique, ou la présence de télangiectasies localisées dans le tube digestif ;
- 4) L'atteinte familiale sur le mode autosomique dominant (existence d'au moins un parent au premier degré ayant les critères de la maladie).

Génétique :

La MRO est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, avec une pénétrance incomplète.

L'analyse génétique met en évidence, dans plus de 90% des cas, des mutations du gène *ENG* codant pour l'endogline (HHT de type 1) ou des mutations du gène *ACVRL1* codant pour l'activin receptor-like kinase (ALK) (HHT de type 2). Pas moins de 750 mutations pathologiques sont décrites pour ces deux gènes (6). Dans de rares cas, une mutation de novo a été décrite, concernant par exemple les gènes *ACVRL 1* et *ENG* (6). En 2013 une nouvelle mutation est décrite, celle de *BMP9*, mais qui n'est pas actuellement recherchée en pratique clinique courante .

Plus récemment ont été décrites des mutations touchant le gène *MADH4*, codant pour le facteur de transcription Smad4, et ne représentant ainsi que 2 à 3 % des mutations connues (6,8,9).

Il y a encore des patients pour lesquels la mutation n'est pas connue, jusqu'à 15% des patients dans certaines séries de patients (6,8).

Il existe une corrélation génotype – phénotype : les malformations artérioveineuses (MAV) pulmonaires sont plus fréquentes chez les patients mutés pour le gène *ENG* ; les MAV hépatiques sont plus fréquentes chez les patients mutés pour le gène *ACVRL1* (2,10,11). L'association entre polypose juvénile et le gène *MADH4* est décrite, ainsi qu'un risque augmenté de néoplasie digestive, il existe également un risque plus élevé d'anévrisme de l'aorte.

Dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins de la Maladie de Rendu-Osler (12), la recherche génétique ne doit être proposée que par le centre de référence national ou par les centres de compétences, à la recherche des mutations concernant les gènes *ENG*, *ACVRL 1* et *MADH-4*. Ceci est justifié chez les patients dont le diagnostic est "Certain" ou " Possible ", et chez les sujets apparentés à un patient atteint. Cette identification de la mutation familiale et des patients atteints, permet une amélioration du dépistage des différentes complications et donc de leur prise en charge précoce le cas échéant.

Atteintes spécifiques :

Les télangiectasies cutanéomuqueuses touchent principalement les lèvres, la cavité buccale, les doigts, le nez et le tube digestif, et peuvent être responsables de syndrome hémorragique, très variables d'un patient à l'autre et au sein d'une même famille (10,13). Elles apparaissent classiquement dans la troisième décennie, et augmentent en taille et en nombre avec le temps. L'apparition des télangiectasies (en particulier celles touchant la muqueuse nasale) survient plus tôt chez les patients HHT 1 que chez les patients HHT 2 ; il en est de même pour l'épistaxis. L'atteinte cutanée est plus fréquente chez les patients HHT 2 (10).

Les épistaxis :

L'atteinte ORL peut conduire dans certains cas à une carence martiale, et ainsi nécessiter une supplémentation ferrique et parfois un support transfusionnel. L'atteinte ORL est fréquente et a un impact significatif sur la qualité de vie des patients (14). Les recommandations de la Société Française d'ORL préconisent en première intention une compression bi-digitale, puis l'utilisation de mèche résorbable. La cautérisation n'est

proposée qu'en seconde intention dans les saignements aigus. Une prise en charge chirurgicale est possible avec des injections sclérosantes, une utilisation de gel hémostatique, un traitement par laser, une radiofréquence ou des embolisations artérielles sélectives. De nombreux médicaments ont été testés, par exemple un traitement anti-oestrogénique (15), un traitement anti-angiogénique comme le Bevacizumab (16) des bêtabloquants en traitement local (17), mais aucun d'entre eux n'a pu mettre en évidence une réduction des épistaxis versus un traitement standard.

L'atteinte hépatique :

Les MAV peuvent être localisées au foie et sont ainsi responsables d'un shunt droit-gauche, pouvant se compliquer d'une insuffisance cardiaque à haut débit, d'une atteinte biliaire pouvant aboutir à une cirrhose, à une nécrose biliaire et à une hypertension portale (18–20). Lors de l'apparition d'une insuffisance cardiaque, un traitement anti-angiogénique par Bevacizumab peut être proposé. Ce traitement permettrait d'éviter la greffe hépatique qui est parfois proposée (21). Cette atteinte doit être dépistée par une échographie-doppler hépatique.

L'atteinte neurologique :

Les MAV peuvent atteindre le système nerveux central (médullaire et encéphalique), pouvant ainsi être responsables d'hémorragie. Un traitement endovasculaire peut être proposé dans certaines situations (22,23). Leur recherche systématique n'est pas recommandée. La recherche de MAV médullaire doit être proposée aux femmes en désir de grossesse, pour lesquelles une anesthésie épidurale est très souvent proposée.

L'atteinte pulmonaire :

Les MAV peuvent être localisées dans les poumons avec comme principales complications des accidents vasculaires cérébraux, des abcès cérébraux, une hypertension pulmonaire et des hémoptysies (8,11,24). Celles-ci sont présentes chez environ 50% de l'ensemble des patients atteint de la MRO (25).

L'atteinte digestive :

Les MAV peuvent atteindre le tube digestif. L'atteinte digestive est présente chez 80% des patients sous la forme de télangiectasies visibles à l'endoscopie digestive. Celles-ci prédominent au niveau gastro-duodéal. Celles-ci se manifestent dans 25 à 30 % des cas sous la forme d'anémie chronique par carence martiale ou lors d'épisode d'hémorragie digestive aigue (8,26). Un support transfusionnel est parfois nécessaire (27). Les explorations endoscopiques peuvent être proposées en cas d'anémie par carence martiale, mettant ainsi en évidence des télangiectasies. Tous les patients nécessitant un support transfusionnel avaient des lésions visibles à l'endoscopie (27). En cas d'hémorragie aigue, un traitement endoscopique par coagulation au plasma argon ou laser YAG peut être proposé (8).

Complications infectieuses :

L'association entre abcès cérébraux et MAV pulmonaires est bien décrite avec un risque relatif 164 fois plus élevé que la population générale (28–30). Elles se comportent comme des shunts droit-gauche, et serait responsable d'une perte du rôle de filtre qu'exerce le poumon. Cette dérivation du lit capillaire pulmonaire pourrait permettre à des thrombi, d'embolies septiques ou gazeuses, d'atteindre la circulation systémique et principalement la circulation cérébrale, réalisant ainsi des embolies systémiques paradoxales (24,29,31).

De nombreux cas cliniques dans la littérature présentent des infections atypiques chez les patients atteints de MRO, un cas d'ostéomyélite fémorale à *Fusobacterium nucleatum* (32), un empyème sous-dural (33), une pleurésie purulente (34), une endocardite infectieuse (35). A notre connaissance un seul article répertorie les complications infectieuses d'une cohorte (36).

Les patients porteurs de MRO auraient une lymphopénie globale qui affecte les cellules T et NK, avec un impact plus important sur la population de lymphocytes T naïfs, le statut martial pourrait également avoir une influence sur l'immunité (29,37,38). Il pourrait exister une altération de la phagocytose et le stress oxydatif par les monocytes

et les cellules polynucléées, chez les patients atteint de MRO (39). Ceci reste à confirmer par d'autres études.

L'organisation du système français :

Le suivi des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler est organisé de manière à apporter le meilleur soin et la meilleure prise en charge sur l'ensemble du territoire. Il est articulé autour d'un centre national de référence, qui est localisé à Lyon, dans le service de génétique de l'hôpital Femme - Mère - Enfant des Hospices Civils de Lyon. Autour de celui-ci seize centres de compétences, présents sur l'ensemble du territoire, travaillent en collaboration (12). Les services de Médecine Interne et Immunologie Clinique du CHRU de Nancy et le service de Médecine Interne de l'hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, font partie de ces centres de compétences.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AMRO-HHT-France. Histoire de la maladie – AMRO-HHT-France.
2. Duffau P, Lazarro E, Viallard J-F. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Med Interne*. janv 2014;35(1):21-7.
3. 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, Abstract, Resumen. *Population*. 2009;64(2):305-25.
4. Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost JTH*. juill 2010;8(7):1447-56.
5. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. [Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]. *Med Sci MS*. oct 2010;26(10):855-60.
6. McDonald J, Woodechak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;6:1.
7. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 6 mars 2000;91(1):66-7.
8. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. févr 2011;48(2):73-87.
9. Lesca G, Burnichon N, Raux G, Tosi M, Pinson S, Marion M-J, et al. Distribution of ENG and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. *Hum Mutat*. juin 2006;27(6):598.
10. Letteboer TGW, Mager H-J, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel H-K, Zanen P, et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A*. 1 nov 2008;146A(21):2733-9.
11. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. oct 2005;258(4):349-55.
12. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie de Rendu-Osler. Centre de Référence pour la maladie de Rendu - Osler de Lyon; 2018 janv.
13. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. *Neurology*. 5 mai 2015;84(18):1886-93.

14. Ingrand I, Ingrand P, Gilbert-Dussardier B, Defossez G, Jouhet V, Migeot V, et al. Altered quality of life in Rendu-Osler-Weber disease related to recurrent epistaxis. *Rhinology*. juin 2011;49(2):155-62.
15. Yaniv E, Preis M, Hadar T, Shvero J, Haddad M. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *The Laryngoscope*. févr 2009;119(2):284-8.
16. Halderman AA, Ryan MW, Marple BF, Sindwani R, Reh DD, Poetker DM. Bevacizumab for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: An Evidence-based Review. *Am J Rhinol Allergy*. 10 2018;1945892418768588.
17. Mei-Zahav M, Blau H, Bruckheimer E, Zur E, Goldschmidt N. Topical propranolol improves epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia - a preliminary report. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 4 oct 2017;46(1):58.
18. Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Dig Dis Sci*. juill 2011;56(7):2166-78.
19. Lecler A, Ronot M, Durand F, Paradis V, Vilgrain V. Massive biliary necrosis as a complication of a hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. avr 2015;27(4):471-4.
20. Mavrakis A, Demetris A, Ochoa ER, Rabinovitz M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia of the liver complicated by ischemic bile duct necrosis and sepsis: case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. juill 2010;55(7):2113-7.
21. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, Tibballs J, vanden Driesen R, Delriviere L. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. févr 2008;14(2):210-3.
22. De Cillis E, Burdi N, Bortone AS, D'Agostino D, Fiore T, Ettore GC, et al. Endovascular treatment of pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in patients affected by hereditary haemorrhagic teleangiectasia. *Curr Pharm Des*. 2006;12(10):1243-8.
23. Brinjkji W, Iyer VN, Sorenson T, Lanzino G. Cerebrovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Stroke*. nov 2015;46(11):3329-37.
24. Chizinga M, Rudkovskaia AA, Henderson K, Pollak J, Garcia-Tsao G, Young LH, et al. Pulmonary Hypertension Prevalence and Prognosis in a Cohort of Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Undergoing Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2017;196(10):1353-6.
25. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2017;94(4):315-30.

26. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* janv 2003;98(1):59-65.
27. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* févr 2000;95(2):415-8.
28. Larsen L, Marker CR, Kjeldsen AD, Poulsen FR. Prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in patients operated for cerebral abscess: a retrospective cohort analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* oct 2017;36(10):1975-80.
29. Boother EJ, Brownlow S, Tighe HC, Bamford KB, Jackson JE, Shovlin CL. Cerebral Abscess Associated With Odontogenic Bacteremias, Hypoxemia, and Iron Loading in Immunocompetent Patients With Right-to-Left Shunting Through Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 2017;65(4):595-603.
30. Kawano H, Hirano T, Ikeno K, Fuwa I, Uchino M. Brain abscess caused by pulmonary arteriovenous fistulas without Rendu-Osler-Weber disease. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2009;48(6):485-7.
31. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* mai 2009;33(5):1186-94.
32. Foran I, Kinney MC, Botte MJ, Covey DC. *Fusobacterium nucleatum* Osteomyelitis of the Femur in a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Case Report. *JBJS Case Connect.* mars 2016;6(1):e11.
33. Solanki SP, Taylor C, Robertson I. Hereditary haemorrhagic telangiectasia manifesting as subdural empyema. *Br J Neurosurg.* juin 2016;30(3):356-8.
34. Dégot T, Canuet M, Hirschi S, Santelmo N, Falcoz PE, Boujan F, et al. [Pleural effusion in hereditary haemorrhagic telangiectasia: hemothorax or empyema?]. *Rev Mal Respir.* janv 2012;29(1):89-93.
35. Castiglioni A, Pozzoli A, Maisano F, Alfieri O. Endocarditis after transfemoral aortic valve implantation in a patient with Osler-Weber-Rendu syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* sept 2012;15(3):553-4.
36. Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, Lesca G, Cottin V, Faure F, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2007;44(6):841-5.
37. Guilhem A, Malcus C, Clarivet B, Plauchu H, Dupuis-Girod S. Immunological abnormalities associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* oct 2013;274(4):351-62.
38. The role of iron in the immune response to bacterial infection [Internet]. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085559/>

39. Cirulli A, Loria MP, Dambra P, Di Serio F, Ventura MT, Amati L, et al. Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) exhibit a deficit of polymorphonuclear cell and monocyte oxidative burst and phagocytosis: a possible correlation with altered adaptive immune responsiveness in HHT. *Curr Pharm Des.* 2006;12(10):1209-15.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

INTRODUCTION :

La maladie de Rendu-Osler (MRO), ou Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT), est une maladie génétique autosomique dominante, dont la prévalence varie selon les régions de 1 pour 5000 à 8000 personnes (1). Elle se manifeste par des télangiectasies cutanéomuqueuses (responsables d'hémorragie) et par une atteinte viscérale (malformations artério-veineuses). Le diagnostic est porté selon les critères de Curaçao définis en 2000 (au moins trois critères présents sur les 4 définis) mais aussi avec l'apport de la génétique (2).

L'analyse génétique met en évidence, dans plus de 90% des cas, des mutations du gène *ENG* codant pour l'endogline (HHT de type 1) dans 31% des cas et des mutations du gène *ACVRL1* codant pour l'activin receptor-like kinase (ALK) (HHT de type 2) dans 61 % des cas dans la population française (3). Les mutations du gène *MADH4* codant pour le facteur de transcription Smad4 ne représentent que 2 à 3 % des mutations restantes (3–5). Il existe une corrélation génotype/phénotype avec des malformations artério-veineuses (MAV) pulmonaires (MAVP) plus fréquentes chez les patients mutés pour le gène *ENG*, des MAV hépatiques plus fréquentes chez les patients mutés pour le gène *ACVRL1* et une association plus fréquente à une polypose juvénile pour le gène *MADH4* (1,6,7). L'identification de la mutation familiale permet une amélioration du dépistage des différentes complications et leur prise en charge précoce le cas échéant.

La physiopathologie de la MRO est encore mal connue. Les gènes mutés (*ACVRL1*, *ENG*, *MADH4*) codent pour des protéines intervenant dans la voie de signalisation TGF β de la cellule endothéliale, et seraient responsables d'un déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques (1,4,8).

Les MAVP ont comme principales complications la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, d'abcès cérébraux, de dyspnée et/ou d'hémoptysie (5,7,9).

L'association entre abcès cérébraux et MAVP est bien décrite dans la littérature (10–12). Le mécanisme physiopathologique de celle-ci n'est pas parfaitement connu. Les MAV se comportent comme des shunts droit-gauche, et serait responsable de la perte du rôle de

filtre qu'exerce le poumon. Cette dérivation du lit capillaire pulmonaire pourrait permettre à des thrombi, embolies septiques ou gazeuses, d'atteindre la circulation systémique et principalement la circulation cérébrale, réalisant ainsi des embolies systémiques paradoxales (9,11,13).

Les MAV augmentent en tailles et en nombres dans le temps, ainsi l'épistaxis pourrait être un reflet de l'évolution de la maladie et un marqueur de fragilité des capillaires (6). Cette fragilité pourrait faciliter le passage dans la circulation générale de bactéries au niveau de la muqueuse ORL. La durée des épistaxis est significativement plus longue chez les patients présentant une infection extra-cérébrale, que chez les patients ne présentant pas d'infection (14).

De nombreux cas cliniques dans la littérature présentent des infections extra-cérébrales plus inhabituelles chez les patients atteints de MRO (15–18). Il pourrait exister, chez les monocytes et les cellules polynucléées, une altération des mécanismes de défense, que sont la phagocytose et le stress oxydatif (19).

L'objectif de cette étude était de décrire le type et la localisation des infections dites sévères compliquant une MRO, ainsi que les caractéristiques génotypiques et phénotypiques des patients. Les patients étaient suivis au sein de centres de compétence maladies rares labellisés pour cette affection et situés au sein de deux CHU français (Nancy et Marseille).

MATERIELS ET METHODE :

Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, bi centrique au sein de deux centres de compétences labellisés pour le suivi et la prise en charge de la MRO, dans les services de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et de l'hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. La période d'inclusion des patients s'étendait du 01/01/2004 au 24/04/2018.

Sélection des patients

Elle était réalisée à partir des données du Département d'Informatique Médicale (DIM) et de la base de données CIROCO (recueil français de patients suivis pour une MRO). Ce qui permettait l'analyse de tous les patients MRO suivis dans les deux centres. L'intégralité de chaque dossier médical était étudiée.

Les dossiers étaient retenus si :

- 1) Le diagnostic de MRO était certain (critères de Curaçao remplis avec ou sans mutation prouvée, soit au moins trois signes parmi épistaxis, télangiectasies, caractère héréditaire autosomique dominant, manifestations viscérales à type de fistule artério-veineuse)
- 2) Ils remplissaient les critères d'infection sévère *i.e* la nécessité d'une hospitalisation pour un sepsis, qu'elle que soit le type d'infection et nécessitant un traitement spécifique (antibiothérapie, antiviral, et/ou antifongique) que ce soit dans un centre de compétence ou dans un autre centre hospitalier universitaire ou non, que celle-ci ait lieu avant ou pendant la période d'inclusion.

Définitions

Le sepsis était défini comme l'association d'une infection prouvée ou suspectée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) défini par la présence d'au moins deux critères parmi : température $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; fréquence cardiaque > 90 battements par minute ; fréquence respiratoire $>20/\text{min}$ et/ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$; globules blancs $>12000/\text{mm}^3$ ou $<4000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de formes immatures (20).

Les facteurs indépendants de la MRO favorisant les infections étaient recherchés: diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale chronique terminale, insuffisance cardiaque, cirrhose, néoplasie, traitement immunosuppresseur, infection par le VIH.

L'atteinte vasculaire pulmonaire était définie par la présence de MAVP. L'atteinte hépatique était définie par la présence d'une atteinte du parenchyme hépatique (nodule avec un possible aspect d'hyperplasie nodulaire focale, hépatomégalie, analyse des diamètres et des vitesses de flux de l'artère hépatique, des veines sus-hépatiques, du tronc porte et de ses branches, recherche de dilatation des voies biliaires). L'atteinte cérébrale et médullaire était définie par la présence de MAV. L'atteinte digestive était définie par la présence d'angiodysplasies, sachant qu'un dépistage par endoscopie digestive n'était pas systématique mais - conformément aux recommandations en cours- uniquement proposé devant la présence d'un point d'appel clinique.

Lorsqu'un patient avait présenté plusieurs épisodes infectieux sévères, les données épidémiologiques n'étaient analysées qu'une seule fois, et les données relatives aux infections étaient étudiées de manière indépendante.

Les documentations microbiologiques étaient recueillies puis classées en fonction du type de bactérie et de leur flore habituelle. Si plusieurs micro-organismes étaient mis en évidence, ceux-ci étaient étudiés de manière indépendante. Les traitements antibiotiques, antifongiques ou antiviraux administrés étaient recueillis, ainsi que la nécessité d'une hospitalisation en unité de soins intensifs ou de réanimation à la phase initiale de la prise en charge de l'épisode infectieux.

Recueil de données et analyses statistiques

Les données étaient recueillies à partir de chaque dossier médical et exploitées avec le logiciel Microsoft Excel.

RESULTATS :

Populations

Parmi les 196 patients suivis sur les deux centres de compétence pour la MRO, 17 avaient présenté un épisode, ou plus, d'infection sévère. Un dossier était exclu par manque de données concernant l'épisode infectieux et la MRO. Un dossier était analysé dans l'étude malgré les données manquantes concernant les différentes atteintes d'organes de la MRO.

Notre population était composée de huit hommes et huit femmes. L'âge moyen au diagnostic de la MRO était de 31,6 ans [10-73]. L'âge moyen lors de l'épisode infectieux était de 54 ans [27-74]. (Tableau 1)

Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des patients :

Quarante-quatre pour cent des patients étaient porteurs d'une mutation du gène *ENG* (7/16 patients). Vingt-cinq pour cent des patients étaient porteurs d'une mutation du gène *ACVRL1* (4/16 patients). Aucun patient n'était porteur d'une mutation du gène *MADH4*. Il y avait deux patients porteurs d'une mutation familiale connue, pour lesquels la mutation n'était pas recherchée alors qu'ils étaient manifestement symptomatiques. Un patient pour lequel la mutation n'était pas connue et un pour lequel la recherche était encore en cours au moment de l'étude. (Figure 1)

Soixante-sept pour cent des patients (10/15) présentaient des MAVP, principalement sous la forme de localisations multiples (7/10 patients). Un patient était porteur de la mutation *ENG* sans être atteint de MAVP. Six patients étaient traités par embolisation de celles-ci (60%). Parmi lesquels trois patients étaient traités avant l'épisode infectieux, deux patients après la survenue d'un premier épisode infectieux et qui ont présenté une nouvelle infection après l'embolisation, et un dernier après un premier épisode infectieux concomitant d'un AVC ischémique, sans récurrence infectieuse par la suite avec un recul de deux ans. (Tableau 1)

L'atteinte hépatique était présente chez 46,7 % des patients (7/15 patients). Celle-ci se compliquait d'une cirrhose mixte chez un patient, et se compliquait d'une insuffisance cardiaque chez quatre autres patients (57,1%). Un patient avait reçu un traitement par Bevacizumab, en raison de cette complication cardiaque, avant l'épisode infectieux (abcès cérébral, sans MAVP associée). (Tableau 1)

L'atteinte digestive était présente seulement chez un patient. (Tableau 1)

Parmi notre population, aucune malformation artério-veineuse cérébrale ou médullaire n'était trouvée. Parmi les complications neurologiques, mise à part les abcès

cérébraux, deux patients avaient présenté un accident vasculaire cérébral, et un patient une méningite infectieuse compliquant une endocardite infectieuse et une spondylodiscite.

Comorbidités et traitements :

Les comorbidités pouvant être des facteurs de risques indépendants de la survenue d'une infection sévère sont détaillées dans le Tableau 3. Cinq patients (5/16 patients soit 31.3%) avaient une insuffisance cardiaque dont quatre présentaient également une atteinte hépatique de la MRO. Un patient était atteint d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) précapillaire évoluant depuis une dizaine d'années et présentait un abcès cérébral dont l'évolution fut rapidement fatale. Parmi les autres comorbidités recherchées, une BPCO était retrouvée chez 4 patients (25%). En revanche, les patients infectés ne souffraient ni de diabète, ni de pathologie tumorale, ni d'insuffisance rénale au stade terminal et ne recevaient pas de traitements immunosuppresseurs. (Tableau 1 et 3)

Une supplémentation martiale était en cours au moment de 9 épisodes infectieux sur les 20 enregistrés et le support transfusionnel itératif concernait deux de ces épisodes.

Episodes infectieux :

Vingt-trois épisodes infectieux sévères étaient survenus : un épisode d'infection unique chez 10 des 16 patients (62,5% des patients infectés), deux épisodes pour 5 patients (31,3% des patients). Un patient avait contracté 3 épisodes infectieux sévères. Celui-ci avait présenté une endocardite infectieuse sur les valves mitrale et aortique (*Enterocoque durans*), la chirurgie de remplacement valvulaire s'est compliquée d'une médiastinite post-opératoire (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*). Environ deux ans après, ce patient présentait un nouvel épisode d'endocardite infectieuse sur valve mécanique à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, le patient décédait dans les suites de cet épisode. (Tableau 1 et Tableau 2)

Huit épisodes d'abcès cérébraux (33,3% des infections) étaient recensés dans notre population, dont un patient ayant eu deux épisodes distincts à 2 ans d'intervalle. Sept des 8 patients (88%) des patients présentant des abcès cérébraux avaient des MAVP, dont 3

patients avaient bénéficié au préalable d'une embolisation de celles-ci. Sept des huit patients étaient porteurs d'une mutation *ENG*, le dernier n'avait pas eu de recherche génétique. (Tableau 1)

Trois épisodes d'endocardites infectieuses et trois épisodes de spondylodiscites étaient retrouvés, documentés à bactéries à cocci gram plus (*Staphylocoque aureus* *méticilline sensible* (4/6), *Enterocoque durans* (1/6) et *Staphylocoque aureus* *méticilline résistant* (1/6)).

Parmi les autres infections extra-cérébrales, trois épisodes de pneumopathie infectieuse, une pleurésie infectieuse documentée à mycobactérie atypique, deux abcès rénaux, un phlegmon de la main (complicé d'abcès cérébral à *Parvimonas micra*, *Actinomyces*, *Hafnia alvei*), un abcès hépatique (concomitant d'un abcès cérébral), une ostéoarthrite compliquée d'abcès péri-articulaire (*Prevotella conceptionnalis*), une médiastinite et une bactériémie isolée (*Staphylocoque aureus* *méticilline sensible*) étaient recueillis.

Les infections compliquées d'abcès représentaient 56,5% (13/23 infections) de l'ensemble des infections, parmi ces abcès 38,5% n'étaient pas de localisation cérébrale (5/23 infections).

Une documentation microbiologique était obtenue dans 68,2% des cas (15/22). Il ne s'agissait que d'infections bactériennes, aucune infection virale ou fongique n'était répertoriée. L'épidémiologie microbienne montre une prédominance de cocci gram plus, dans environ 56% des cas (10 infections sévères), profil microbiologique évocateur d'infections communautaires. Vingt-deux pour cent des infections étaient documentés à bactéries anaérobies. La flore d'origine bactérienne rencontrée était le plus souvent d'origine orale et cutanée dans respectivement 33 et 28% des cas. (Figure 4)

L'âge moyen au moment de l'épisode infectieux était de 54,09 ans [27-74], avec un délai par rapport au diagnostic de la MRO de 22,61 années [0-55]. L'infection était inaugurale pour 3 premiers épisodes infectieux sur 15 (une donnée manquante), *i.e* 20% des diagnostics de MRO étaient portés au décours d'une infection sévère.

Les infections étaient précédées d'un geste ou d'une procédure à risque dans 3 cas sur l'ensemble des épisodes infectieux (fibroscopie oeso-gastro-duodénale, chirurgie cardiaque, dentiste). Seul le patient de chirurgie cardiaque avait bénéficié d'une antibioprophylaxie per opératoire.

La moitié des épisodes infectieux avait bénéficiée d'une hospitalisation dans un service de médecine intensive et réanimation (11 cas sur 22), avec un taux de mortalité de 13,0% (3 décès dans les suites d'une infection).

Lors d'un peu plus de 75% des épisodes infectieux, l'utilisation d'au moins une bithérapie antibiotique était nécessaire. (Figure 3)

Le nombre d'infections avec abcès avait tendance à être plus important chez les patients porteurs d'une mutation *ENG*. (Figure 5)

DISCUSSION :

La revue systématique de la littérature ne retrouve qu'un seul article spécifiquement dédié aux infections cérébrales et extra-cérébrales compliquant une MRO datant de 2007 (14). Les autres études s'intéressent soit et uniquement au cas abcès cérébraux (12,21), soit à l'ensemble des complications de la MRO et de leur mortalité globale (22,23).

Fréquence des complications

Les infections sont des complications connues et redoutées dans l'histoire naturelle de la MRO (5,14). Parmi nos 196 patients, seuls 17 patients (8.6%) avaient présenté une complication infectieuse sévère, pourcentage plus faible que celui rapporté par Dupuis-Girod *et al.* en 2007 qui était de 13,6 % (48 patients ayant présentés une infection dite sévère dans une cohorte de 353 patients) (14). Le caractère inaugural de l'épisode infectieux (20% des cas de notre série), conduisant ainsi à porter le diagnostic de MRO, avait déjà été noté notamment dans la série de Shovlin *et al* (24), où la majorité des abcès cérébraux survenaient chez des patients dont le diagnostic de MAVP, et encore moins de MRO, n'était pas encore porté. Dans cette série le délai entre la survenue de l'évènement et le diagnostic définitif (abcès cérébral et MAVP) restait même encore très long, 2 années en médiane. Un sur-risque d'abcès cérébral chez des patients porteurs asymptomatiques de MAVP était à

nouveau récemment souligné pouvant rendre compte d'une proportion significative d'abcès odontogènes chez des patients immunocompétents (11). Les complications infectieuses peuvent également survenir dans le suivi, et parfois tardivement, avec une moyenne de 22,61 années (0-55) dans notre étude. Ceci pourrait être expliqué par l'évolution au cours du temps des malformations vasculaires qui augmentent en taille et en nombre (5–7).

Facteurs de risque des abcès cérébraux

Les facteurs de risque identifiés de présenter un abcès cérébral au cours d'une MRO (24) étaient le sexe masculin et une faible saturation en oxygène, mais ni la taille des MAVP, ni leur nombre ne ressortaient comme étant des facteurs de risque identifiés à l'issue de l'analyse multivariée. Dans l'étude de Boother (11) précédemment citée, une saturation en oxygène abaissée et l'utilisation de fer intravasculaire apparaissaient comme de potentiels facteurs de risque modifiables en analyse multivariée. Donaldson *et al.* (22) mettaient en évidence dans une étude cas-témoins 30 fois plus de risque de présenter un abcès cérébral pour des patients atteints de MRO (675 cas de MRO, 6696 contrôles appariés sur l'âge et le sexe). Il s'agissait également de la seule complication infectieuse étudiée. Ceci est également mis en évidence dans l'étude de Larsen *et al.* (25) qui met en évidence un risque relatif 164,7 fois plus élevé que la population générale d'avoir un abcès cérébral.

Si le traitement des MAVP par embolisation permet une amélioration du shunt droit-gauche et de l'hypoxémie (26,27), aucune étude n'a à notre connaissance fait la démonstration de la diminution du risque d'abcès cérébraux après traitement des MAVP par vaso-occlusion de l'artère afférente. Dans notre série 88% des patients présentant des abcès cérébraux avaient une atteinte pulmonaire, dont 43% avaient bénéficié au préalable d'un traitement par embolisation. Cette proportion élevée d'abcès cérébral malgré une embolisation inciterait à conduire une étude spécifique sur les bénéfices anti infectieux des embolisations. Cependant le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la MRO recommande logiquement le traitement des MAV lorsqu'elles sont symptomatiques ou si elles sont techniquement accessibles. (28)

Sévérité des infections

Dans notre étude le taux de mortalité dans les suites d'un épisode infectieux est de 13,0% ; 1,5% des patients atteints de MRO suivis dans nos deux centres de compétence sont décédés d'une infection. Dupuis-Girod *et al.* (14) ne rapportait aucun décès dans leur série de complications infectieuses sévères au cours d'une MRO (67 épisodes), avec une définition similaire à la nôtre. Si les abcès (respectivement 56,5 % et 47,8%) et les MAVP (respectivement 66,7 % et 45,9%) étaient plus fréquentes dans notre cohorte et que notre population était plus âgée de 10 ans en moyenne, en revanche la comparaison en terme de comorbidités n'est pas possible faute de données disponibles dans la série de 2007 (14). Un de nos patients présentait des MAVP compliquées d'une HTAP est décédé d'une complication infectieuse. Ces patients sont particulièrement fragiles (29,30) et en particulier lorsqu'une insuffisance cardiaque à haut débit est associée à l'HTAP (31). Ce taux de mortalité parmi les infections sévères recensées suggère que cette population est plus à risque que la population générale. La nécessité d'utiliser au moins une bithérapie anti-infectieuse dans plus de la moitié des cas, la fréquence des hospitalisations en service de médecine intensive et réanimation (50%) suggèrent également une gravité accrue des épisodes infectieux que développent les patients atteints d'une MRO.

Nous n'avons pas retrouvé de MAV cérébrales dans notre série, alors que la prévalence de cette atteinte est habituellement de 10 à 23% (5,32). Les MAVP sont présentes chez 66,7% des patients, ce qui est un plus élevé que dans la littérature (30 à 50% des patients) (1,5,6,33) mais attendu puisque pourvoyeur d'abcès cérébraux (10,33). L'atteinte hépatique est présente chez 46,7 % de nos patients, ce qui est conforme à la littérature (1,34,35).

Infections extra-cérébrales

Trente-trois pour cent des infections recensées concernaient des épisodes d'abcès cérébraux, ce qui est comparable à l'étude de Dupuis-Girod *et al.* (14). Des infections extra-cérébrales de topographie variable sont également rapportées : endocardites infectieuses, spondylodiscites, abcès rénaux, phlegmon, pneumopathie, ou ostéoarthrite. Une étude met en évidence une augmentation du risque de sinusite, de pneumopathie ou d'infection

urinaire chez les patients atteints de MRO (36). Une autre étude montre une réduction de l'espérance de vie chez ces patients, principalement à cause de complications septiques et cardiovasculaires (37).

Neuf cas d'endocardites infectieuses (EI) ont été rapportés à notre connaissance à ce jour dans la littérature (17,38–45). Quatre EI concernaient des valves natives, 4 des valves prothétiques. Les bactéries identifiées étaient des staphylocoques (N=6), streptocoques (N=1) et lactobacillus (N=1). Cette dernière observation (46) faisait suspecter aux auteurs le rôle joué par la prise prolongée de probiotiques chez un patient sans MAVP démontré, qui avait reçu de nombreuses séquences d'antibiothérapie dans les mois ayant précédés le diagnostic d'EI.

Les causes de cette association entre MRO et infection ne sont pas clairement identifiées. Les anomalies vasculaires notamment ORL et buccales pourraient être responsables d'un passage dans la circulation générale plus facile, en particulier pour les germes saprophytes anaérobiques (6,47). La flore prédominante des germes identifiés dans notre étude est la flore d'origine buccale dans 33% des cas et cutanée dans 28% des cas, qui sont des portes d'entrées bactériennes potentielles en particulier en cas de saignement associé. Dans notre population, il y avait peu de comorbidités responsables d'une immunodépression ou de facteurs de risque infectieux. Vingt-cinq pour cent de nos patients étaient atteints d'une BPCO et étaient plus à risque d'infection des voies respiratoires.

Statut martial et infections

Une supplémentation martiale ou support transfusionnel était réalisée lors de 45,0 % des épisodes infectieux dans notre étude. Le statut martial (ferritinémie) n'était en revanche pas renseigné dans notre étude. Des études suggèrent un lien entre carence martiale et infection (48), Nous avons déjà indiqué le rôle potentiel que jouerait une supplémentation martiale intraveineuse dans la survenue d'abcès cérébraux chez des patients porteurs de MAVP (11). Un déficit en IgG4 et une activité de phagocytose diminuée seraient présents chez les patients présentant un carence martiale (49). Gera et al. (50) dans leur étude ne montre pas de différence significative de l'incidence des complications infectieuses chez des enfants supplémentés en fer lors d'une carence martiale. La revue de la littérature de

Oppenheimer et al. (51) ne permet de conclure sur les liens entre carence martiale et infections. Ceci peut être expliqué par le fait que le fer est indispensable à la cellule hôte (réponse immune, en particulier dans le mécanisme de défense du stress oxydatif) mais également à de nombreux germes pathogènes (réplication, synthèse d'ADN, glycolyse...) (19,52)

Bevacizumab et infections

Un de nos patients a été traité par Bevacizumab en raison d'une insuffisance cardiaque à haut débit compliquant une atteinte hépatique de la MRO. Ce traitement anti-angiogénique est de plus en plus utilisé dans la MRO (28,53). Dans un article consacré à l'utilisation du Bevacizumab chez 25 patients atteints d'une MRO, aucune complication infectieuse n'était rapportée (54). Une méta-analyse étudiant le Bevacizumab chez 5950 patients atteints de cancer, montrait une augmentation de l'incidence totale d'infection de 7.8% (95%CI:4.8–12.4%) et un taux de mortalité de 3.9% (95%CI:2.8–5.5%) en lien avec une complication infectieuse (55). Le risque infectieux du Bevacizumab était ainsi le fait d'une neutropénie fébrile, de la survenue de fistules et de pneumopathies chez des patients traités souvent avec d'autres agents immunosuppresseurs pour une pathologie tumorale. Par ailleurs, des ostéonécroses mandibulaires ont été aussi rapportées chez des patients traités par bevacizumab (56), et le rôle joué par la flore microbienne locale et l'*Actinomyces spp* a été récemment évoqué (57) . Même si aucune publication n'étudie cette complication spécifiquement chez les patients atteints de MRO, il convient en raison de ces éléments de rester vigilant. Enfin, les recommandations récentes de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Study Group (58) rappellent le risque accru d'infections secondaires à une neutropénie potentiellement induite par le Bevacizumab ainsi que le risque de perforation intestinale à l'origine de péritonites infectieuses et de bactériémies que peuvent engendrer cette molécule.

Les données concernant l'atteinte ORL et en particulier la durée de l'épistaxis, critère important du suivi des patients atteints de MRO, n'ont pu être analysées par manque de données utilisables dans notre étude, en particulier au moment de l'épisode infectieux. Environ 70% des patients présentent une carence martiale secondaire aux épistaxis (59). En effet l'étude de Dupuis-Girod *et al.* avait mis en évidence une possible association entre la

durée d'épistaxis et l'infection, principalement extra-cérébrale ce qui n'a pu être étudié dans notre série de patients (14).

De façon surprenante, malgré les recommandations européennes de 2018 (59) et comme le souligne le PND (28) , les patients atteints de MAV pulmonaires doivent bénéficier d'une antibioprophylaxie - comme les patients atteints de valvulopathie à risque élevé (28) - ce qui n'était pas le cas chez deux de nos patients, qui n'avaient pas reçu d'antibioprophylaxie lorsque celle-ci était indiquée.

Notre étude a plusieurs limites : son caractère rétrospectif (données manquantes) ne permettant pas d'établir un taux d'incidence des complications infectieuses, son faible effectif ne permettant pas de mettre en évidence une association entre les MAV et le risque infectieux, même si la littérature suggère cette association (5,33,44). Un temps de saignement ORL prolongé serait associé à un risque accru d'infection dans cette population ce qui n'a pu être évalué dans notre étude (14).

Mais notre étude, malgré ses limites, met en lumière la survenue de complications infectieuses graves, avec un taux de mortalité plus élevé que ce que l'on retrouve dans la littérature. Des études complémentaires concernant les défenses immunitaires pourraient permettre d'éclaircir cette association entre MRO et infection grave.

CONCLUSION

Les complications infectieuses restent une problématique d'actualité chez les patients souffrant de MRO tant par leur fréquence que par leur localisation, mais également par leur caractère de gravité.

Les abcès cérébraux demeurent fréquents, parfois inauguraux, mais les infections extra-cérébrales de localisations diverses sont également rencontrées tout au long de l'histoire naturelle de la maladie.

La fréquence de l'association entre abcès cérébraux et MAVP est à nouveau bien soulignée par cette étude.

Les complications infectieuses notamment cérébrales doivent faire systématiquement rechercher une MAVP et une MRO de par la fréquence du caractère inaugural de ce type d'infection (près d'un quart des patients dans notre série)

Des infections bactériennes sévères et variées sont rapportées chez les patients MRO. Endocardites infectieuses, méningites, spondylodiscites, abcès rénaux, hépatiques, phlegmons, pneumopathies ou ostéo-arthrite sont ainsi notées.

Plus de la moitié des infections se compliquent d'abcès, quelle qu'en soit la topographie. La fréquente prise en charge des patients en service de médecine intensive et réanimation atteste de la sévérité de telles situations.

Le risque d'infection demeurant tout au long de l'évolution, les mesures prophylactiques en cas de gestes invasifs notamment doivent être appliquées, le praticien et le patient informé doivent rester vigilants.

La recherche de MAVP, quel qu'en soit le caractère, unique ou multiple, la taille ou la localisation, doit être un des fils conducteurs du suivi des patients atteints de MRO tel que cela est indiqué dans le PNDS (28)

Cette association entre infection et MRO n'est pas encore expliquée sur un plan physiopathologique, des études suggèrent des anomalies du système immunitaire chez ces patients.

Le statut martial des patients au moment de l'infection méritera d'être précisément investiguer, la physiologie du fer (carence ou excès) dans la genèse de certaines infections étant de mieux en mieux appréhendée.

Les thérapeutiques anti-angiogéniques (Bevacizumab) par leur effet neutropéniant ou ischémique peuvent enfin jouer un rôle dans le déclenchement de certaines infections, rendant prudent le praticien dans son utilisation chez ces patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Duffau P, Lazarro E, Viallard J-F. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Med Interne*. janv 2014;35(1):21-7.
2. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 6 mars 2000;91(1):66-7.
3. Lesca G, Burnichon N, Raux G, Tosi M, Pinson S, Marion M-J, et al. Distribution of ENG and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. *Hum Mutat*. juin 2006;27(6):598.
4. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;6:1.
5. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. févr 2011;48(2):73-87.
6. Letteboer TGW, Mager H-J, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel H-K, Zanen P, et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A*. 1 nov 2008;146A(21):2733-9.
7. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. oct 2005;258(4):349-55.
8. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. [Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]. *Med Sci MS*. oct 2010;26(10):855-60.
9. Chizinga M, Rudkovskaia AA, Henderson K, Pollak J, Garcia-Tsao G, Young LH, et al. Pulmonary Hypertension Prevalence and Prognosis in a Cohort of Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Undergoing Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2017;196(10):1353-6.
10. Larsen L, Marker CR, Kjeldsen AD, Poulsen FR. Prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in patients operated for cerebral abscess: a retrospective cohort analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. oct 2017;36(10):1975-80.
11. Boother EJ, Brownlow S, Tighe HC, Bamford KB, Jackson JE, Shovlin CL. Cerebral Abscess Associated With Odontogenic Bacteremias, Hypoxemia, and Iron Loading in Immunocompetent Patients With Right-to-Left Shunting Through Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 2017;65(4):595-603.
12. Kawano H, Hirano T, Ikeno K, Fuwa I, Uchino M. Brain abscess caused by pulmonary arteriovenous fistulas without Rendu-Osler-Weber disease. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2009;48(6):485-7.

13. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. mai 2009;33(5):1186-94.
14. Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, Lesca G, Cottin V, Faure F, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mars 2007;44(6):841-5.
15. Bui E, Gorse A, Prelipcean V, Lionetto F, Forestier E, Camuset G, et al. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia and hepatic abscess]. *Med Mal Infect*. janv 2010;40(1):42-4.
16. Solanki SP, Taylor C, Robertson I. Hereditary haemorrhagic telangiectasia manifesting as subdural empyema. *Br J Neurosurg*. juin 2016;30(3):356-8.
17. Castiglioni A, Pozzoli A, Maisano F, Alfieri O. Endocarditis after transfemoral aortic valve implantation in a patient with Osler-Weber-Rendu syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. sept 2012;15(3):553-4.
18. Foran I, Kinney MC, Botte MJ, Covey DC. *Fusobacterium nucleatum* Osteomyelitis of the Femur in a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Case Report. *JBJS Case Connect*. mars 2016;6(1):e11.
19. Cirulli A, Loria MP, Dambra P, Di Serio F, Ventura MT, Amati L, et al. Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) exhibit a deficit of polymorphonuclear cell and monocyte oxidative burst and phagocytosis: a possible correlation with altered adaptive immune responsiveness in HHT. *Curr Pharm Des*. 2006;12(10):1209-15.
20. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
21. Mathis S, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Giroud M, Barroso B, Ly KH, et al. Cerebral abscesses in hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and microbiological evaluation. *Clin Neurol Neurosurg*. avr 2012;114(3):235-40.
22. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. *Neurology*. 5 mai 2015;84(18):1886-93.
23. Kjeldsen A, Aagaard KS, Tørring PM, Möller S, Green A. 20-year follow-up study of Danish HHT patients-survival and causes of death. *Orphanet J Rare Dis*. 22 2016;11(1):157.
24. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. mars 2008;63(3):259-66.

25. Larsen L, Marker CR, Kjeldsen AD, Poulsen FR. Prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in patients operated for cerebral abscess: a retrospective cohort analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. oct 2017;36(10):1975-80.
26. Gupta P, Mordin C, Curtis J, Hughes JMB, Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients. *AJR Am J Roentgenol*. août 2002;179(2):347-55.
27. Lacombe P, Lacout A, Marcy P-Y, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging*. sept 2013;94(9):835-48.
28. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie de Rendu-Osler. Centre de Référence pour la maladie de Rendu - Osler de Lyon; 2018 janv.
29. Lyle MA, Fenstad ER, McGoon MD, Frantz RP, Krowka MJ, Kane GC, et al. Pulmonary Hypertension in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Chest*. févr 2016;149(2):362-71.
30. Revuz S, Decullier E, Ginon I, Lamblin N, Hatron P-Y, Kaminsky P, et al. Pulmonary hypertension subtypes associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia: Haemodynamic profiles and survival probability. *PloS One*. 2017;12(10):e0184227.
31. Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ, Post MC. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *World J Cardiol*. 26 mai 2015;7(5):230-7.
32. Brinjikji W, Iyer VN, Sorenson T, Lanzino G. Cerebrovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Stroke*. nov 2015;46(11):3329-37.
33. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2017;94(4):315-30.
34. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Sabbà C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. nov 2006;26(9):1040-6.
35. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol*. mai 2008;48(5):811-20.
36. Geisthoff U, Droege F, König J, Lang K, Thangavelu K, Lang S, et al. Increased infection rates in HHT patients – results of an online survey. In: *Laryngo-Rhino-Otologie [Internet]*. Georg Thieme Verlag KG; 2018 [cité 28 août 2018]. p. 10333. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1639927>
37. Droege F, Thangavelu K, Stuck BA, Stang A, Lang S, Geisthoff U. Life expectancy and comorbidities in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Vasc Med Lond Engl*. 2018;23(4):377-83.

38. Ishikawa S, Oshima K, Aizaki M, Takahashi T, Hasegawa Y, Morishita Y. A second mitral valve replacement in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler's disease). *Jpn Heart J.* sept 2004;45(5):885-8.
39. Bally C, Meyssonier V, Bricaire F. [Recurrent Staphylococcus aureus infections]. *Med Mal Infect.* juin 2011;41(6):346-8.
40. Morita H, Kimura N, Yuri K, Adachi K, Yamaguchi A, Adachi H. Bentall operation for prosthetic valve endocarditis with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2014;20 Suppl:702-4.
41. Nakamura Y, Shikata F, Ryugo M, Okamura T, Yasugi T, Izutani H. Redo cardiac surgery for active prosthetic valve endocarditis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of a case. *Surg Today.* déc 2014;44(12):2378-81.
42. Konishi Y, Sakon Y, Nakamura K, Fukunaga N, Kanemitsu H, Koyama T. Pulmonary Valvuloplasty by Autologous Pericardium in a Patient with Active Infectious Endocarditis and Osler's Disease. *J Heart Valve Dis.* mai 2015;24(3):383-5.
43. Musso M, Capone A, Chinello P, Di Bella S, Galati V, Noto P, et al. Extra-cerebral severe infections associated with haemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease): five cases and a review of the literature. *Infez Med Riv Period Eziologia Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett.* mars 2014;22(1):50-6.
44. Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 2007;86(1):1-17.
45. Kawahigashi T, Nishiguchi S, Branch J, Hiramitsu K, Niitsu T, Kitagawa I. Site-Seeing: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with Native-Valve Endocarditis. *Am J Med.* avr 2018;131(4):380-3.
46. Boumis E, Capone A, Galati V, Venditti C, Petrosillo N. Probiotics and infective endocarditis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical case and a review of the literature. *BMC Infect Dis.* 01 2018;18(1):65.
47. Infections mixtes à germes anaérobies - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-ana%C3%A9robies/infections-mixtes-%C3%A0-germes-ana%C3%A9robies>
48. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev.* mars 1978;42(1):45-66.
49. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc.* 2005;5(7):579-83.
50. Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ.* 16 nov 2002;325(7373):1142.

51. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):616S-633S; discussion 633S-635S.
52. Schaible UE, Kaufmann SHE. Iron and microbial infection. *Nat Rev Microbiol.* déc 2004;2(12):946-53.
53. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Luthe L, Nickau B, Elsässer A, Kühnel T, et al. Systemic therapy with bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *VASA Z Gefasskrankheiten.* mars 2013;42(2):106-10.
54. 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.* 7 mars 2012;307(9):948-55.
55. Qi W-X, Fu S, Zhang Q, Guo X-M. Bevacizumab increases the risk of infections in cancer patients: A systematic review and pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2015;94(3):323-36.
56. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2010;122(1):181-8.
57. De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele SJ. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2014;33(11):1873-80.
58. Aguilar-Company J, Fernández-Ruiz M, García-Campelo R, Garrido-Castro AC, Ruiz-Camps I. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2018;24 Suppl 2:S41-52.
59. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* 15 août 2018;13(1):136.

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients MRO (n=16) présentant une complication infectieuse sévère.

Patient	Sexe	Mutation	Age diagnostic	Infection inaugurale	MAVP	Embolisation de MAVP	MAV hépatiques	Angiodysplasies digestives	Supplémentation martiale	Support transfusionnel
A	Femme	Mut. Familiale	10	Non	NC	NC	NC	NC	NC	NC
B	Homme	ENG	NC	NC	Oui	Non	Non	Non	Non	
B					Oui	Oui			Oui	Non
C	Homme	Non retrouvée	45	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non
D	Homme	ENG	19	Non	Oui	NC	Non	Non	Non	
D					Oui	Oui			Non	
E	Femme	Non réalisée	24	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	
E					Oui				Non	
F	Femme	ENG	58	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	
G	Homme	ALK	NC	Non	Non		Oui	Non	Non	
G					Non				Non	
H	Femme	ENG	27	Non	Oui	Non	Oui	Non	NC	NC
H					Oui				NC	NC
I	Femme	Non retrouvée	54	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
J	Femme	ENG	15	Non	Non		Oui	Non	Oui	Oui
K	Homme	ALK	14	Non	Non		Oui	Non	Oui	Oui
L	Homme	ALK	40	Non	Non		Oui	Non	Non	
M	Femme	ENG	22	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	
N	Homme	Mut. Familiale	15	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non
N					Oui				Oui	Non
N					Oui				Oui	Non
O	Homme	ENG	27	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	
P	Femme	ALK	73	Non	Non		Oui	Non	Oui	Non

Légende: MRO: maladie de Rendu-Osler, NC: Non Connu, Mut. : Mutation, BPCO: bronchopneumopathie obstructive, IRC: insuffisance respiratoire chronique, SD: spondylodiscite, EI: endocardite infectieuse

Patient	Cirrhose	Insuffisance cardiaque	BPCO/ IRC	Traitement par Bevacizumab	Type d'infection	Nombre d'anti- infectieux	Médecine Intensive / réanimation	Age de l'infection	Délais entre infection et diagnostic	Indication à antibio- prophylaxie	Décès lié à l'infection
A	Non	Non	Non	Non	SD	2	Non	53	43	Non	Non
B	Non	Non	Non	Non	abcès cérébraux	NC	NC	NC	NC	NC	Non
B					bactériémie	2	Non	62	NC	Non	Non
C	Non	Non	Non	Non	abcès rénaux	2	Oui	46	1	Non	Non
D	Non	Non	Non	Non	abcès cérébraux	2	Non	48	27	Non	Non
D					abcès cérébraux	2	Non	50	29	Non	Non
E	Non	Non	Non	Non	phlegmon	1	Non	52	28	Non	Non
E					abcès cérébraux	1	Non	52	28	Non	Non
F	Non	Non	Non	Non	pyélonéphrite, abcès rénaux	2	Non	58	0	Non	Non
G	Oui	Non	Non	Non	El, SD, méningite	4	Oui	65	NC	Non	Non
G					SD, bactériémie	3	Oui	70	NC	Non	Non
H	Non	Non	Non	Non	abcès cérébraux, abcès hépatique	2	Oui	28	1	Non	Non
H					ostéoarthrite, abcès péri-articulaire	1	Non	30	3	Non	Non
I	Non	Non	Non	Non	pneumopathie bilatérale	2	Oui	54	0	Oui	Non
J	Non	Oui	Oui	Oui	abcès cérébraux	3	Oui	54	NC	Non	Oui
K	Non	Oui	Oui	Non	pneumopathie	2	Oui	69	55	Non	Oui
L	Non	Oui	Oui	Non	pleurésie	3	Non	64	24	Non	Non
M	Non	Non	Non	Non	abcès cérébraux	1	Non	30	8	Oui	Non
N	Non	Oui	Non	Non	El aortique et mitrale	2	Oui	67	52	Non	Non
N					médiastinite post opératoire	2	Oui	67	52	Oui	Non
N					El	1	Oui	70	55	Non	Oui
O	Non	Non	Non	Non	abcès cérébraux	4	Oui	27	0	Non	Non
P	Non	Oui	Oui	Non	pneumopathie	1	Non	74	1	Non	Non

Tableau 2 : Répartition des épisodes infectieux présentés par patients atteints de MRO.

Episode infectieux total	23	
Un épisode	10 patients	62,5%
Deux épisodes	5 patients	31,3%
Trois épisodes	1 patient	6,3%

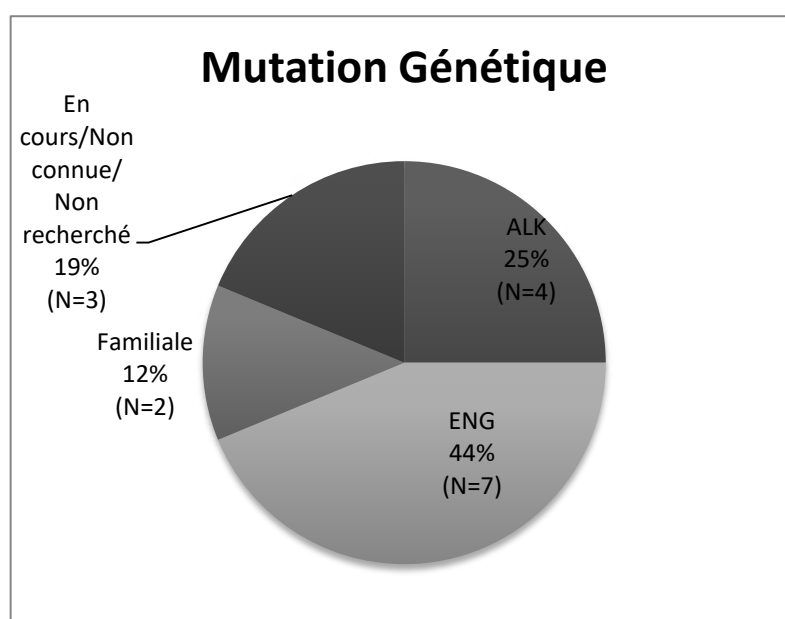


Figure 1 : Répartitions des mutations génétiques des patients MRO ayant présenté au moins un épisode d'infection sévère.

Tableau 3 : Comorbidités présentées par les patients MRO ayant présentés une infection sévère (n = 16).

Comorbidité	Nombre (n= 16)	Pourcentage
Cirrhose hépatique	1	6,3%
Insuffisance cardiaque	5	31,3%
BPCO	4	25,0%

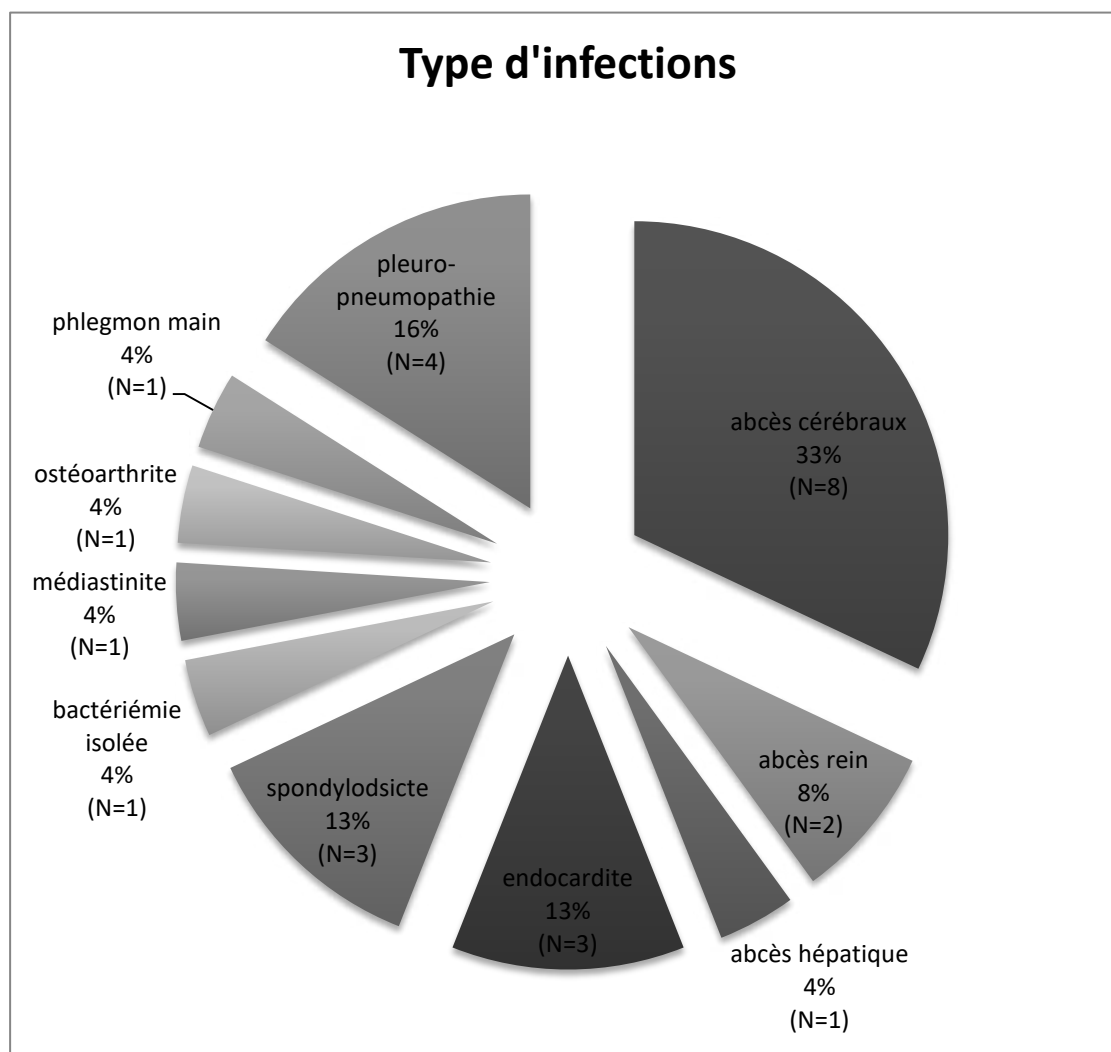


Figure 2 : Répartition des différents types d'infections présentées par les patients MRO suivis à Nancy et Marseille.

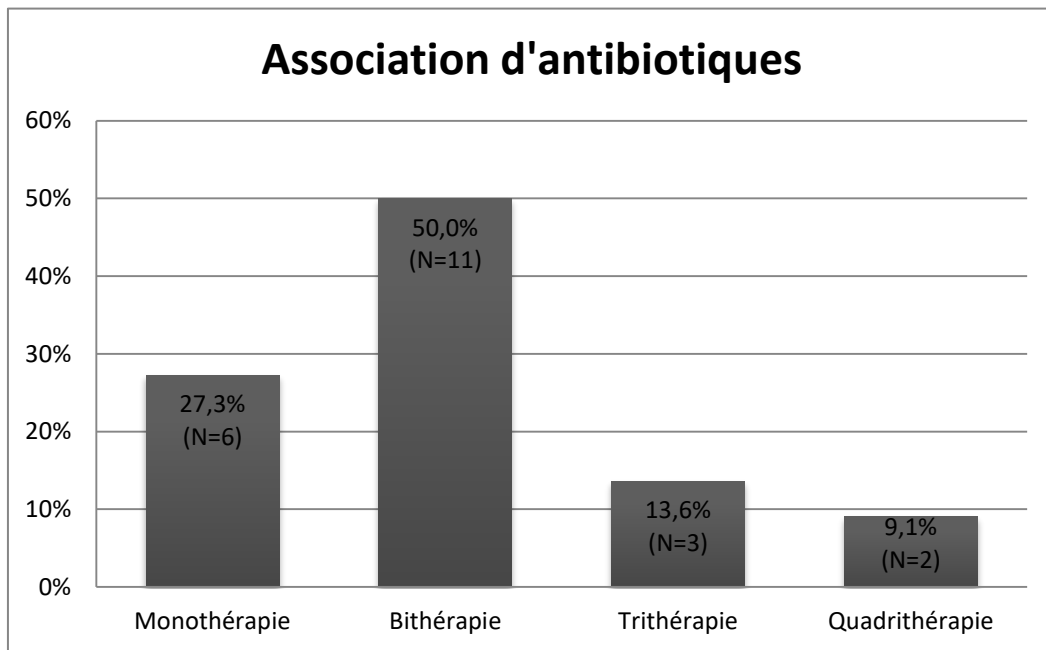


Figure 3 : Association d'antibiotiques utilisés.

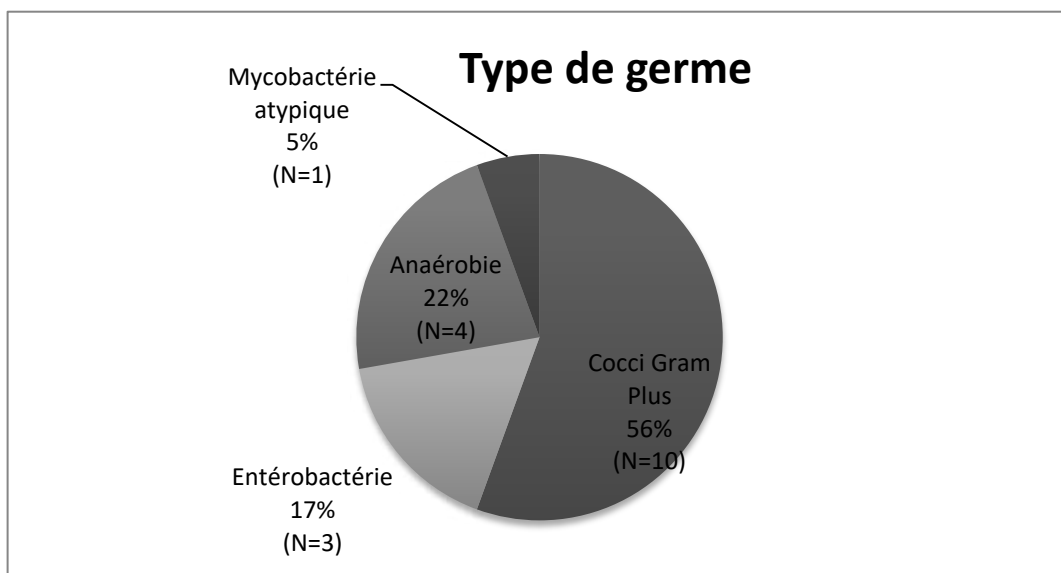
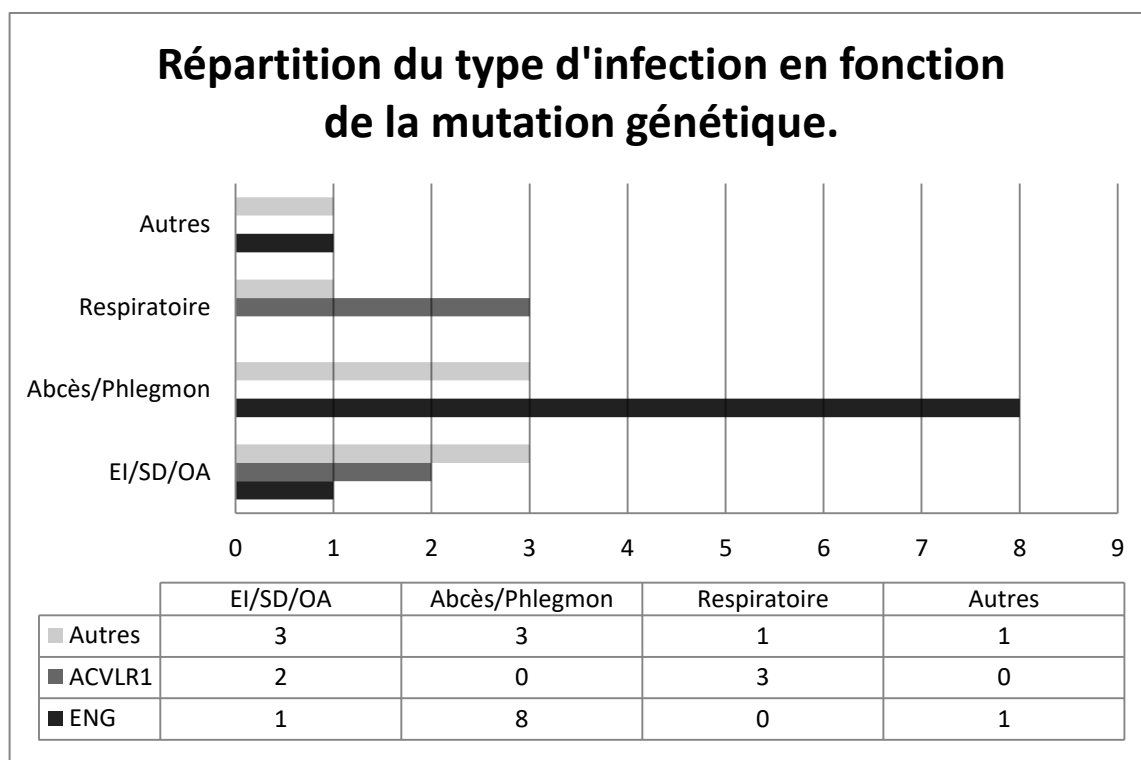


Figure 4 : Type de germe mise en évidence.



Légende : Endocardite : EI, Spondylodiscite : SD, Ostéoarthrite : OA

Figure 5: Répartition du type d'infection en fonction de la mutation génétique.

Vu

NANCY, le **27 juillet 2018**
Le Président de Thèse

NANCY, le **03 septembre 2018**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10380
NANCY, le **20 août 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Contexte : La maladie de Rendu-Osler (MRO), ou Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT), est une maladie génétique autosomique dominante rare qui se manifeste par des télangiectasies cutanéomuqueuses et une atteinte viscérale sous la forme de malformations artérioveineuses. L'association entre MRO et abcès cérébral est montrée, mais il existe un certain nombre de cas cliniques rapportant des infections atypiques chez ses patients.

Objectif : L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques génotypiques et phénotypiques des patients porteurs de MRO ayant présenté une ou plusieurs infection(s) sévère(s).

Méthode : Etude rétrospective descriptive, bicentrique au sein de deux centres de compétence maladies rares dédiés à la MRO (Nancy, Marseille) pour le suivi et la prise en charge de la MRO. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic établi de MRO. Une infection sévère était définie comme la nécessité d'une hospitalisation pour la prise en charge spécifique d'un sepsis.

Résultats : Parmi nos 196 patients, 17 patients (8.6%) présentaient une complication infectieuse sévère, parfois à plusieurs reprises réalisant au total 23 épisodes infectieux. Huit abcès cérébraux, 3 endocardites, 3 spondylodiscites, 2 abcès rénaux, 1 abcès hépatique, musculaire ou phlegmon étaient observés. Les infections compliquées d'abcès représentaient 56,5% de l'ensemble des infections et 38,5% n'étaient pas de localisation cérébrale. Si certaines infections, notamment les abcès cérébraux pouvaient inaugurer la maladie (un patient sur 4), celles-ci peuvent néanmoins survenir à tout moment au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Une MAVP au moins était retrouvée chez 10 des patients infectés. La moitié des épisodes infectieux justifiaient d'une hospitalisation dans un service de médecine intensive et réanimation, avec un taux de mortalité de 13,0%. Trois patients infectés après un geste n'ont pas bénéficié d'antibioprophylaxie.

Conclusion : Les patients atteints de MRO sont sujets à des infections potentiellement graves souvent compliquées d'abcès. Leur dépistage tout au long du suivi des patients et leur prévention par l'application des mesures prophylactiques adaptées doivent être une règle. La recherche systématique de MAVP en cas d'abcès cérébral doit rester la règle.

TITRE EN ANGLAIS : Infectious Complications in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: a multicentric Descriptive Study.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018.

MOTS-CLEFS : Maladie de Rendu-Osler, Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, complications infectieuses, abcès

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
