

■ Revues générales

Maladies génétiques à début pédiatrique : maladie de Rendu-Osler

RÉSUMÉ : La maladie de Rendu-Osler peut être diagnostiquée précocement grâce à une étude génétique familiale. Les mutations sont responsables de l'apparition de malformations artério-veineuses (MAV). Le dépistage et le bilan sont réalisés dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire réunissant généticien, dermatologue, otorhinolaryngologiste, pneumologue, gastroentérologue, pédiatre, cardiologue, radiologue et neuroradiologue.

L'atteinte cutanéomuqueuse invalidante chez l'adulte en raison des épistaxis n'est pas au premier plan chez l'enfant. Les atteintes pulmonaires et cérébrales peuvent être sévères et inaugurales. La connaissance du diagnostic permet la surveillance des patients et la prévention des complications. Le traitement des lésions, non systématique, repose sur la radiologie interventionnelle ou la chirurgie.



C. FAGNOU

Service de Pédiatrie générale,
Hôpital Ambroise Paré, BOULOGNE.

La maladie de Rendu-Osler ou Télangiectasie Hémorragique Héréditaire [ou HHT (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*)] est une maladie génétique à transmission autosomique dominante responsable de dysplasies vasculaires à type de télangiectasies et de malformations artério-veineuses. L'incidence de la maladie serait de 1/5 000 [1] mais les formes asymptomatiques sont probablement responsables d'une sous-évaluation. La pénétrance est importante et l'expressivité variable au sein d'une même famille. Historiquement, le diagnostic a été défini selon les critères de Curaçao établis par Shovlin *et al.* [2] : télangiectasies cutanées, épistaxis, lésions viscérales profondes et histoire familiale. La présence de 3 des 4 critères est nécessaire pour poser un diagnostic clinique certain. Celui-ci est cependant probable en présence de 2 critères, situation assez fréquente chez l'enfant. Si les épistaxis représentent le symptôme le plus fréquent en lien avec une atteinte cutanéomuqueuse, la maladie de Rendu-Osler peut aussi être responsable de complications en lien avec des malformations artério-veineuses profondes (pulmonaires, cérébrales, hépatiques ou digestives). La présentation clinique pédiatrique est sensiblement diffé-

rente de celle de l'adulte puisque l'atteinte cutanéomuqueuse n'est pas au premier plan chez le jeune enfant. Les complications des MAV pulmonaires, cérébrales ou hépatiques peuvent être inaugurales. La mortalité des patients est multipliée par 2 par rapport à la population générale [3]. La prise en charge des enfants porteurs de la mutation permet d'espérer une réduction de la morbidité et de la mortalité.

■ Génétique

La découverte de gènes responsables de la maladie a fait évoluer la prise en charge des patients puisqu'elle permet le dépistage génétique chez les enfants des familles porteuses de la mutation. Les anomalies génétiques sont situées sur le gène de l'endogline (ENG) du chromosome 9 q dans le cas du type 1 (HHT1) et sur le gène ACVR L1 de l'activin receptor-like kinase (ALK1) du chromosome 12 q dans le cas du type 2 (HHT2). Dans des cas plus rares, la mutation germinale est située sur le gène SMADH4 du chromosome 18 et les patients sont porteurs d'une polypose juvénile, éventuellement associée à un phénotype Rendu-Osler. Un dernier

Revue générale

gène GDF2 a été identifié en 2013 sur le chromosome 5 ; il est responsable du type 3 (HHT3) [4]. La corrélation génotype-phénotype n'est pas clairement établie [5].

Physiopathologie

Les gènes ENG et ALK1 jouent un rôle dans la voie de signalisation du *Transforming Growth Factor beta* (TGF beta). Celui-ci est un facteur puissant de l'angiogenèse et un médiateur du remodelage vasculaire. Une réponse anormale au TGF beta dans les cellules endothéliales est responsable d'anomalies de connexions entre les vaisseaux aboutissant à la formation de malformations artério-veineuses. La MAV de petite taille est appelée télangiectasie. Sur la peau, elle se différencie d'une pétéchie car elle s'efface à la vitropression. Les éléments contractiles de la paroi vasculaire pathologique étant déficients, le saignement est difficile à arrêter. La MAV se caractérise par une communication directe entre une artère et une veine, sans interposition d'un secteur capillaire. La portion située entre l'artère afférente et la veine efférente est volontiers anévrysmale et fragile. Au niveau pulmonaire, elle crée un *shunt* à l'origine d'une hypoxémie.

Clinique

1. L'atteinte cutanée

Si cette localisation est typique chez l'adulte atteignant 75 % des patients [6], elle n'est pas constante chez l'enfant puisque les lésions apparaissent avec l'âge. Les télangiectasies prédominent sur la face et les extrémités. Elles n'occasionnent pas de gêne fonctionnelle et ne saignent que rarement. (fig. 1). Un dermatologue aguerri différenciera aisément l'angiome cutané de la télangiectasie typique.

2. L'atteinte ORL et les épistaxis

Les épistaxis sont souvent la première manifestation clinique de la maladie, dès

l'âge de 3 ans [7]. Elles peuvent toucher 66 % des enfants [8]. Elles se majorent avec les années, atteignant une fréquence de 90 % chez l'adulte [6], et peuvent devenir invalidantes. Un examen ORL et de la bouche (à la recherche de lésions labiales, palatines, jugales ou gingivales) (fig. 2) sera complété par une fibroscopie nasale à la recherche de lésions typiques dans les fosses nasales sur les cornets ou les cloisons et dans le rhinopharynx. Les télangiectasies peuvent être paucisymptomatiques mais les épistaxis peuvent aussi générer une carence martiale profonde et une anémie.

3. L'atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire se développe avec le temps. Elle est présente chez 45 % des enfants porteurs d'une HHT diagnostiquée dans l'étude italienne de Giordano [8]. Les enfants porteurs de malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) peuvent être asymptomatiques ou présenter une mauvaise croissance staturo-pondérale, une dyspnée, une cyanose, un hippocratisme digital voire une hémoptysie par rupture parenchymateuse du sac

anévrismal ou un hémothorax par rupture pleurale. La recherche d'un souffle dans les champs pulmonaires et une mesure de la SaO₂ font partie de l'examen de dépistage. Les MAVP sont d'abord recherchées indirectement par une échographie cardiaque de contraste. Celle-ci recherchera un *shunt* droit-gauche par la visualisation de microbulles apparaissant rapidement dans le cœur gauche après injection de sérum physiologique agité dans une veine superficielle du bras. Le *shunt* est gradué selon le score de Barzilai coté de 1 à 4. La sensibilité de l'échographie est bonne et permet d'éviter le TDM chez les jeunes enfants dans le cas d'un score de Barzilai inférieur ou égal à 2 [9]. Pour les scores supérieurs à 2, les MAVP sont recherchées par le scanner qui précise la localisation, le nombre, la taille avec une mesure du diamètre de l'artère afférente de chaque MAVP. L'atteinte varie de télangiectasies diffuses à des MAVP uniques ou multiples (fig. 3). L'atteinte des lobes inférieurs et du poumon droit semblent plus fréquentes.

En raison de la présence d'un *shunt* droit-gauche direct, le poumon ne joue plus son rôle de filtre face aux

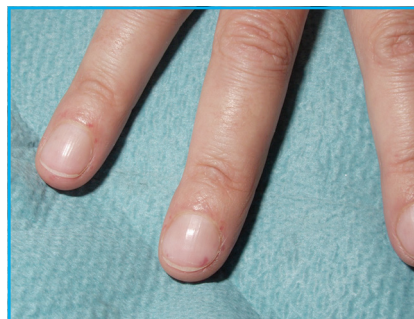


Fig. 1 : Télangiectasies cutanées des extrémités.



Fig. 2 : Télangiectasies muqueuses.

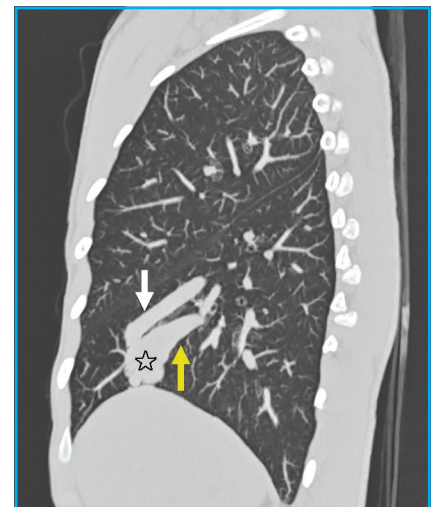


Fig. 3 : Garçon de 12 ans porteur d'une malformation artérioveineuse pulmonaire du lobe inférieur droit. Scanner thoracique en reformation sagittale : l'artère afférente (flèche blanche) est de plus petit calibre que la veine efférente (flèche jaune). Elle alimente le sac anévrysmal (étoile). Le calibre de l'artère afférente dépasse 3 mm de diamètre ce qui représente une indication à l'embolisation.

micro-embols et aux bactéries ; ceci explique certaines complications cérébrales telles que les abcès cérébraux responsables de tableaux fébriles accompagnés parfois de convulsions ou telles que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques [10].

4. L'atteinte cérébrale

Elle peut être primitive, liée à la présence de malformations artério-veineuses cérébrales (MAVC) ou médullaires. Elles touchent 10 à 20 % des patients [11,12] et seraient présentes dès la naissance d'après certains auteurs [13] ; cependant, une publication récente rapporte le cas d'une apparition *de novo* d'une MAV cérébrale chez un patient de 5 ans, préalablement exploré à l'âge de 5 mois [14]. Ces MAV cérébrales sont parfois asymptomatiques [15]. Elles sont évoquées dans le cas d'une augmentation anormale du périmètre crânien, de dilatation des veines du visage, de céphalées ou migraines invalidantes, d'anomalies de développement psychomoteur ou de troubles des acquisitions. L'auscultation du crâne et de la région rachidienne recherche un souffle. Ces malformations peuvent également être responsables de complications à type de convulsions, de coma, de déficit neurologique. Le risque de rupture de MAV avec hémorragie cérébrale est évalué à 1 à 2 % par année et par patient [16]. Les MAV médullaires peuvent être responsables d'une tétraplégie en cas de rupture.

Les MAV du système nerveux central sont recherchées par IRM de première intention. Celle-ci est réalisée chez les bébés de moins de 6 mois de famille connue pour la maladie et dont le diagnostic a été posé sur l'analyse génétique du sang de cordon ou sur un prélèvement sanguin précocement après consultation auprès d'un généticien. Au-delà de 6 mois, les indications sont posées en fonction du contexte clinique. Les MAV sont microscopiques ou bien constituées par un large *nidus* ou une grosse fistule. Les fistules semblent être l'apanage des enfants plus jeunes alors

que les micro MAV sont plutôt retrouvées chez les adolescents [16]. L'angiographie complète le bilan des MAV.

5. L'atteinte hépatique

Si l'atteinte est présente chez un enfant porteur de télangiectasies visibles à l'échographie, elle est en général asymptomatique. Elle évolue avec le temps et peut conduire chez l'adulte à une cholestase, à une cirrhose ou à une insuffisance cardiaque par haut débit. Cette dernière complication est possible chez l'enfant lorsque les MAV sont volumineuses.

Les études les plus récentes ne permettent pas actuellement l'établissement d'une corrélation génotype-phénotype.

Prise en charge d'un enfant dans une famille atteinte par la maladie au sein de la consultation spécialisée pluridisciplinaire de l'hôpital Ambroise Paré

Le généticien est le premier intervenant de la prise en charge. Une enquête génétique est réalisée autour du cas index de la maladie. Une mutation identifiée dans une famille peut être recherchée rapidement chez les enfants. Le bénéfice du dépistage systématique réside dans la

POINTS FORTS

- Le diagnostic de maladie de Rendu-Osler repose actuellement sur la génétique avec recherche de mutation sur les gènes ENG, ALK1 et SMAD4.
- La surveillance clinique avec recherche de souffle, mesure de la SaO₂, suivi du PC et recherche de céphalées est essentielle.
- La prévention d'accidents vasculaires et d'abcès cérébraux est faite grâce à la prise en charge des MAV pulmonaires et à l'antibioprophylaxie.
- Une antibioprophylaxie est prescrite en cas de geste invasif lorsqu'un *shunt* est mis en évidence à l'échocardiographie de contraste.

prévention d'éventuelles complications de MAV asymptomatiques.

Selon les symptômes des patients, des consultations ORL, dermatologique et pédiatrique peuvent être organisés avant d'obtenir les résultats génétiques. Les critères de Curaçao y sont étudiés afin de valider ou non le diagnostic clinique.

Lorsque le diagnostic clinique et/ou génétique est établi, un bilan est prévu en hôpital de jour. Les analyses biologiques recherchent une anémie, une carence martiale, une anomalie hépatique. Aux consultations de dépistage s'ajoutent l'avis du neuroradiologue et une échographie cardiaque de contraste éventuellement complétée d'un scanner pulmonaire. Selon la clinique, un TDM abdominal et une IRM cérébrale seront discutés.

Traitement

Le traitement des télangiectasies cutanéo-muqueuses n'est en général pas nécessaire chez l'enfant. Les carences martiales éventuelles sont corrigées. Une transfusion en contexte anémique est rarement nécessaire chez l'enfant.

En cas de *shunt* cardiaque visualisé à l'échocardiographie de contraste, indica-

Revue générale

teur de la présence de MAV pulmonaires, une antibio prophylaxie par amoxicilline est prescrite en prévention des abcès cérébraux en cas de pratiques de gestes invasifs (gestes dentaires, orthodontie, suture de plaie importante...) pouvant être à l'origine d'une bactériémie.

La prise en charge des MAV diffère selon leur localisation. Dans le cas de MAV pulmonaire, un consensus existe : un traitement est envisagé si le diamètre de l'artère afférente est supérieur à 3 mm afin de minimiser le risque d'embolie paradoxale systémique et d'améliorer les échanges gazeux. L'embolisation est alors organisée en radiologie lors d'une angiographie [17,18] (**fig. 4**). Dans les suites immédiates du geste, la remontée rapide de la SaO₂, l'absence de douleur ou de fièvre évocatrice d'un infarctus pulmonaire sont vérifiées. Un scanner de contrôle fait à 6 mois évalue la qualité de l'occlusion et l'absence de reperméabilisation. En cas de MAV pulmonaire volumineuse, la chirurgie réalisée par une équipe spécialisée avec lobectomie peut être préférée.

Dans le cas de MAV cérébrale ou médullaire, l'indication d'embolisation durant une angiographie est discutée par les

équipes de neuroradiologues en raison du risque iatrogène du geste à type d'hémorragies cérébrales ou d'ischémies entraînant des déficits neurologiques et des décès [16]. La chirurgie et la radiochirurgie peuvent être envisagées selon le type de malformations et leurs localisations ; le risque opératoire est important.

L'atteinte hépatique de l'enfant ne nécessite en général aucun traitement spécifique alors qu'elle peut conduire à la transplantation chez l'adulte [19]. De rares cas de grosses malformations vasculaires hépatiques ou spléniques peuvent justifier un geste thérapeutique.

Conclusion

La génétique permet un diagnostic rapide et sûr de la maladie de Rendu-Osler dans la majorité des cas. Le diagnostic précoce et le suivi dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire dédiée permettent une surveillance attentive des lésions et une prévention de leurs complications, en particulier pulmonaire et cérébrale. Ceci laisse espérer une réduction de la morbidité et de la mortalité pour les générations à venir.

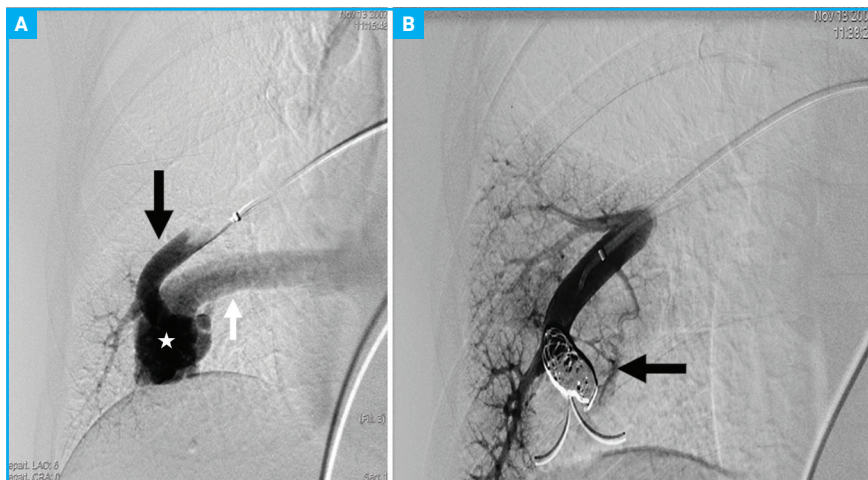


Fig. 4A : Angiographie sélective de l'artère afférente avant l'embolisation. L'artère afférente (**flèche noire**) alimente le sac anévrysmal (**étoile**) qui se draine par la veine efférente (**flèche blanche**). L'embolisation consiste à obstruer l'artère afférente immédiatement avant l'entrée dans le sac anévrysmal.

Fig. 4B : contrôle angiographique au cours de l'embolisation. Les spirales d'embolisation (**flèche noire**) ont été larguées dans l'artère afférente en amont du sac anévrysmal. L'occlusion de la malformation est complète témoignant du succès du geste.

REMERCIEMENTS

L'auteure adresse ses remerciements au professeur Lacombe, service de radiologie, hôpital Ambroise Paré Boulogne-Billancourt et au docteur Isabelle Bourgault-Villada, service de dermatologie, hôpital Ambroise Paré Boulogne-Billancourt pour leurs photographies.

BIBLIOGRAPHIE

1. KJELSDEN AD, VASEP, GREEN A. Hereditary Haemorrhagic telangiectasia : a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*, 1999;245:31-39.
2. SHOVLIN CL, GUTTMACHER AE, BUSCARINI E. Diagnostic criteria for Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet*, 2000;91:66-67.
3. DONALDSON JW, McKEEVER TM, HALL IP. Complications and mortality in Hereditary Haemorrhagic telangiectasia. A population-based study. *Neurology*, 2015;84:1886-1893.
4. COLE SG, BEGBIE ME, WALLACE GH. A new locus for Hereditary Haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet*, 2005;42:577-582.
5. LESCA G, OLIVEIRI C, BURNICHON N. Genotype-phenotype correlations in Hereditary Haemorrhagic telangiectasia : data from the French-italian HHT network. *Genet Med Hereditary Haemorrhagic telangiectasia*, 2007;9:14-22.
6. BEGBIE ME, WALLACE GM, SHOVLIN CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-rendu syndrome) : a view from 21th century. *Postgrad Med J*, 2003;79:18-24.
7. MEI-ZAHAV MEIR, LETARTE M, FAUGHNAN ME. Symptomatic Children with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. A pediatric Center. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006;160:596-601.
8. GIORDANO P, LENATO GM, SUPPRESSA P. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: arteriovenous malformations in children. *J Pediatr*, 2013;163:179-186.
9. KARAM C, SELLIER J, MANSENCAL N. Reliability of contrast echocardiography to rule out pulmonary arteriovenous malformations and avoid CT irradiation in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Echocardiography*; 2015;32:42-48.

10. DUPUIS-GIROD S, GIRAUD S, DUCULLIER E. Hereditary Haemorrhagic telangiectasia and infection disease : an underestimated association. *Clin Infect Dis*, 2007;44:841-845.
11. FULBRIGHT RK, CHALOUPKA JC *et al.* MR of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *Am J Neuroradiol*, 1998;19:477-484.
12. SALEH M, CARTER MT, LATINO GA. Brain Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Clinical presentation and anatomical distribution*, 2013; 49;6:445-450.
13. WOODERCHAK-DONAHUE WL, MACDONALD J, O'FALLON B. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Hum Genet*, 2013;93:530-537.
14. YUSUKE SHIMODA, TOSHIYA OSONAI, NAOHI NAHAYAMA. De novo arteriovenous malformation in a patient with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *J Neurosurg Pediatr*, 2016;17:330-335.
15. BRINJIKJI W, IYER VN, LANZINO G. Natural history of brain capillary vascular malformations in HHT patients. *J Neurointerv Surg*, 2016;0:1-3.
16. KRINGS T, CHNG SM, OZANNE A. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia in children. Endovascular treatment of neurovascular malformations. Results in 31 patients. *Interventional Neuroradiology*, 2005;1:13-23.
17. LACOMBE A, LACOUT A, MARCY PY. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: on overview. *Diagnostic and interventional Imaging*, 2013;94:835-848.
18. FAUGHNAN ME, THABET A, MEI-ZAHAV M. Pulmonary arteriovenous malformations in children: outcomes of transcatheter embolotherapy. *J Pediatr*, 2004;145:826-831.
19. GARCIA- TSAO G, KORSENIK JK, YOUNG L. Liver Disease in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med*, 2000;343:931-936.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Prevenar 13® : une nouvelle recommandation vaccinale pour protéger les sujets de 5 ans et plus à risque élevé de pneumonie ou d'infection invasive à pneumocoque

Parce que la pneumonie est une maladie grave et que le pneumocoque est la bactérie le plus souvent en cause, la recommandation de vacciner par Prevenar 13® les personnes à très haut risque tels que les patients immunodéprimés est aujourd'hui étendue aux patients de 5 ans et plus, non immunodéprimés mais considérés, du fait d'une maladie sous-jacente, à risque de développer une pneumonie ou une infection invasive à pneumocoque.

Ces maladies sont :

- les cardiopathies congénitales cyanogènes et l'insuffisance cardiaque ;
- les insuffisances respiratoires chroniques, bronchopneumopathies obstructives, emphysèmes ;
- les asthmes sévères sous traitement continu ;
- les insuffisance rénales ;
- les hépatopathies chroniques ;
- le diabète non équilibré par le simple régime.

Le vaccin sera administré selon le schéma vaccinal comportant de base une dose de vaccin conjugué Prevenar13® suivie au moins 2 mois après d'une dose de vaccin non conjugué Pneumo 23® pour les personnes non antérieurement vaccinées.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Pfizer