

# Atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu -Osler

Christine Silvain, Claire Francoz

Novembre 2018

# Liens d'intérêts

- Aucun avec cette communication

# Introduction

- Maladie de Rendu-Osler-Weber ou télangiectasie hémorragique héréditaire (THH)
  - Maladie génétique autosomique dominante
  - Pénétrance variable dépendante de l'âge
  - Prévalence 1/5000 à 1/10 000 naissances
  - France: 2000 familles
- Prise en charge multidisciplinaire

# Diagnostic clinique et génétique

## Clinique

- Multiples MV cutanéomuqueuses et viscérales
- Variable : nombre, type, siège MV:
  - Épistaxis
  - Saignements digestifs
  - Télangiectasies cutanéomuqueuses:
    - Pulmonaires (>50%)
    - Hépatiques (30%)
    - Cérébrales (10%)
- Critères de Curaçao\*

# Critères de Curaçao

diagnostic certain:  $\geq 3$ ; possible  $\geq 2$ ; peu probable  $< 2$

Critère clinique	
1- Epistaxis	Spontanées et récidivantes
2- Télangiectasies	Multiples; localisations typiques: lèvres, bouche, doigts, nez
3- Lésions viscérales	MV gastro-intestinales
	MV pulmonaires
	MV hépatiques
	MV cérébrales
	MV spinales
4- Histoire familiale	Membre de la famille au 1 <sup>er</sup> degré avec diagnostic THH certain

MV: malformation vasculaire; THH télangiectasie héréditaire hémorragique

# Télangiectasies



# Diagnostic clinique et génétique

## Génétique

- Gènes appartenant au signal BMP/SMAD
  - Déséquilibre facteurs pro et anti-angiogéniques
  - Taux élevés de VEGF avec dérégulation de la néo-angiogénèse
- 2 types principaux:
  - THH de type 1: gène endogline (OMM 187 300): MVP, abcès C\*
  - THH de type 2: gène activine A receptor type II like-1 (ACVRL1 ou ALK1, OMM 600 376): MVH +++\*
  - Autres: gène MAHD4 (Smad4): polypose juvénile + THH\*\*\*
- Recommandations
  - Référer cas index consultation génétique
  - Identification de la mutation causale
  - Proposer diagnostic génétique probants symptomatiques ou pauci-symptomatiques

\*Lesca G et al 2007; \*\* Gallione CJ et al 2004; Ardelean DS et al 2015

# Pathogénie des malformations vasculaires hépatiques

- Shunts intra-hépatiques diffus
  - Petites télangiectasies à MAV très larges => variabilité symptomatique
- 3 types de shunts pouvant co-exister:
  - Artério-portes (AH v VP): HTP et risques évolutifs: cirrhose et ses complications
  - Artério-systémiques (AH v VH): insuffisance cardiaque à haut débit et HTAP avec risque arythmie et fibrillation auriculaire
  - Porto-systémiques (VH v VH) : insuffisance cardiaque à haut débit et encéphalopathie
- Syndrome de vol méésentérique
  - Shunt artère hépatique vers veine porte ou hépatique: ischémie intestinale
  - Ischémie biliaire: cholestase, cholangite, sténoses, bilômes avec risque cholangite sclérosante



# Pathogénie des malformations vasculaires hépatiques

- 3 grandes manifestations hépatiques fonction du shunt prédominant:
  - Hypertension portale (shunt AP ou HNR)
  - Débit cardiaque élevé
  - Atteintes biliaires
- Conséquences de l'augmentation du flux sanguin et activité régénérative hépatiques
  - HNF
  - HNR
- Sévérité MHV corrélée à l'évolution clinique
  - Absence de signes cliniques / douleur HCDt / biologie perturbée
  - Hémorragies digestives: HTP +/- télangiectasies
  - Cholestase => cholangite nécrosante: arbre mort

# Diagnostic des malformations vasculaires hépatiques

- Atteinte fréquente mais silencieuse (10% symptomatiques)
  - Echo-doppler ou TDM
  - Pas de PBH
  - 30 à 80% % si THH de type 2
  - Peu de données histoire naturelle: sévérité MVH corrélée à l'évolution clinique
- 3 situations
  - Diagnostic THH certain et absence signes cliniques de MVH
    - Recherche systématique discutée : évolution <15% / pas de TTT prophylactique / dépistage des Co ep cardiaques?
  - Diagnostic THH peu probable ou suspecté:
    - => recherche MVH = Diagnostic
  - Diagnostic certain et signes cliniques: bilan MVH pour prise en charge adaptée

# Diagnostic des malformations vasculaires hépatiques

- Echographie doppler
  - Dépistage: sensibilité 95% et spécificité 100%
  - Mesures: diamètre des vaisseaux hépatiques, index de résistance, pic de vitesse systolique de l'artère hépatique
  -
- TDM ou IRM avec injection
  - Si traitement invasif envisagé
- HNF et HNR
  - Diagnostic TDM ou IRM +/- écho contraste
  - Prévalence : 2,9% , x100/ pop générale
  - Pas de PBH

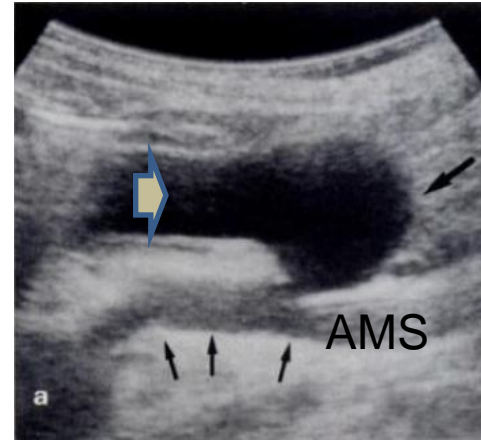
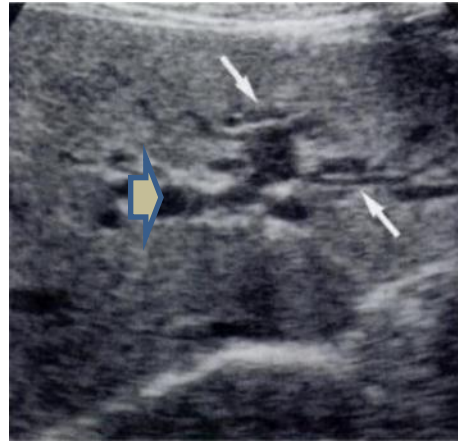
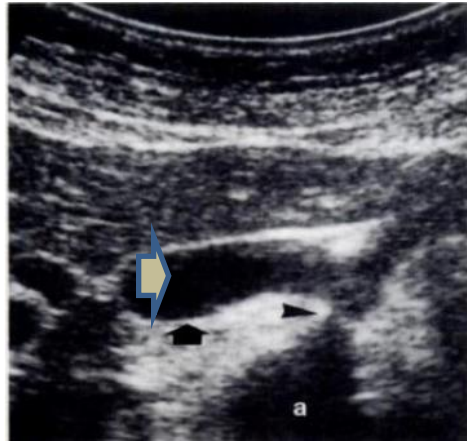
# Caractéristiques morphologiques

Echographie Doppler	<b>Critères majeurs</b> AH commune dilatée > 6 mm Hypervascularisation artérielle intra-hépatique
	Critères mineurs Pic vitesse AH >110 cm/s Pic vitesse VP < 25 cm/s Index R AH <0,6 AH EH tortueuse Hypervascularisation périphérique Color-spot sous capsulaires Index R <0,45
TDM / IRM	Shunts intra-hépatiques: Art-Porte, Art –Systémiques Télangiectasies: 5-7 mm ou lac très larges >10mm; hypoperfusion,
	HTP: VP >13 mm, SM >130mm; VOG
	Sténoses biliaires, dilatations +/- kystiques
	HNR , HNF

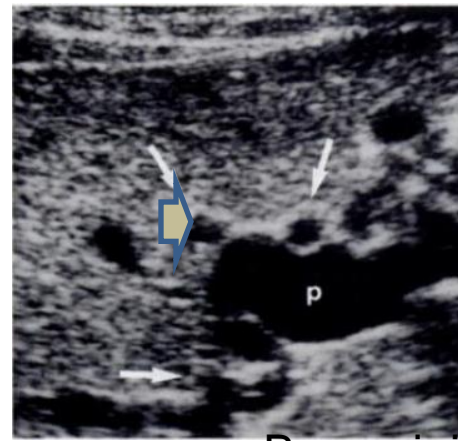
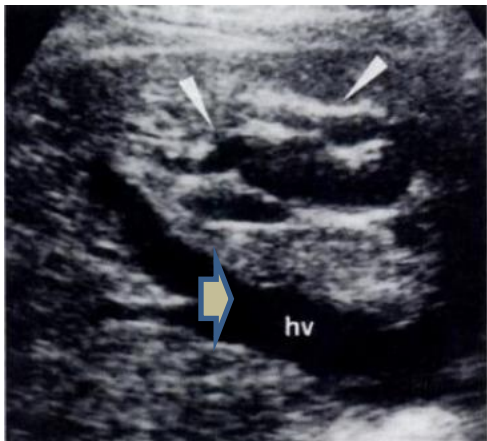
# Sévérité des malformations vasculaires hépatiques

Grades de sévérité	
0+	Diamètre AH (artère hépatique) >5mm et <6mm et/ou PVS (pic de vélocité systémique) >80cm/s et/ou IR <0,55 et/ou hypervascularisation périphérique hépatique
1	Diamètre AH >6mm seulement extra-hépatique et/ou PVS >80cm/s et/ou IR (index de résistance) <0,55
2	Dilatation de l'AH extra- et intra-hépatique et PVS >80 cm/s Association possible à anomalies modérées du flux des V hépatiques et V porte
3	Modification complexe de l'A H et de ses branches avec anomalies marquées des flux associées à: dilatations modérées des V hépatiques et /ou portale et/ou anomalies du flux des V hépatiques et/ou de la V porte
4	Aggravation des shunts a-v: dilatation marquée des V hépatiques et/ou de la V porte; anomalies marquées des flux artériels et veineux

# Aspects échographiques

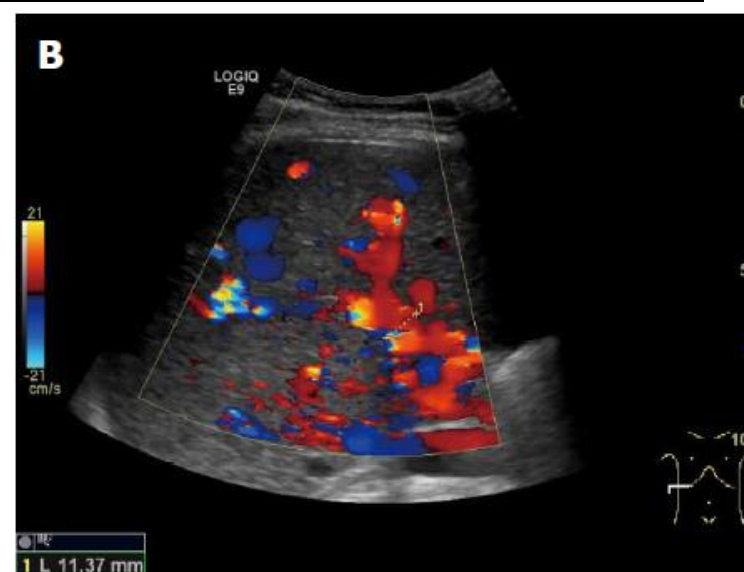
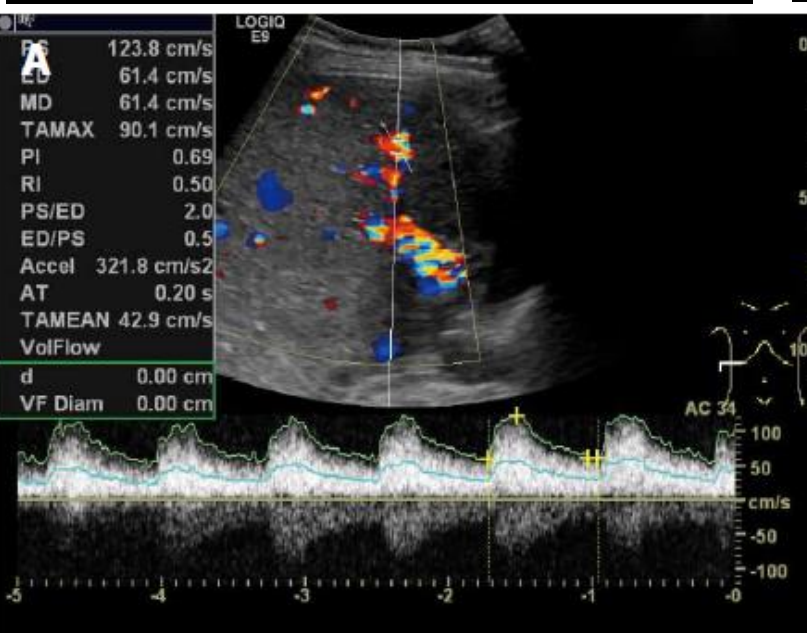
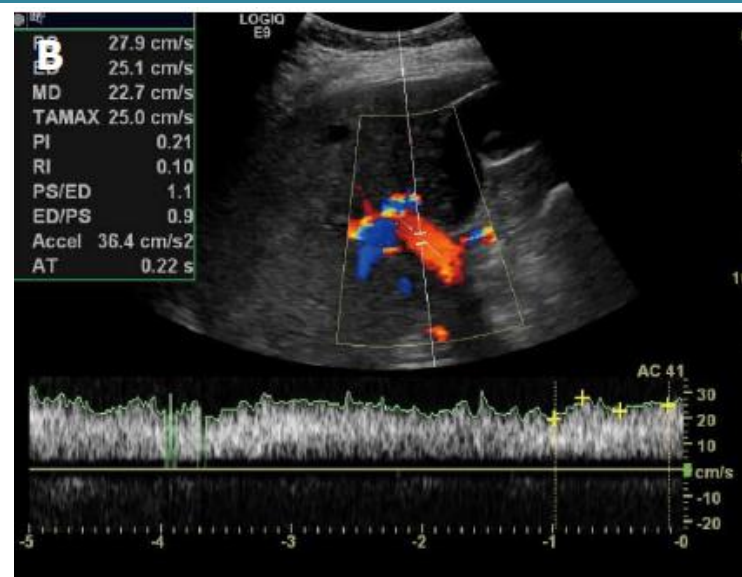


Art hépatique

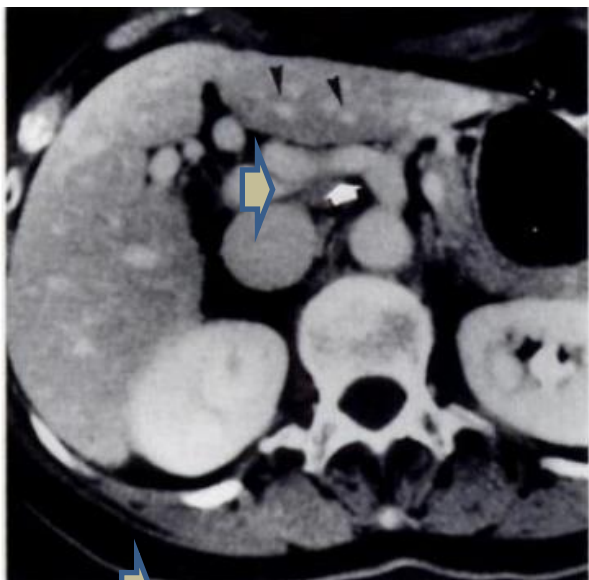


Buscarini E et al AJR 1994

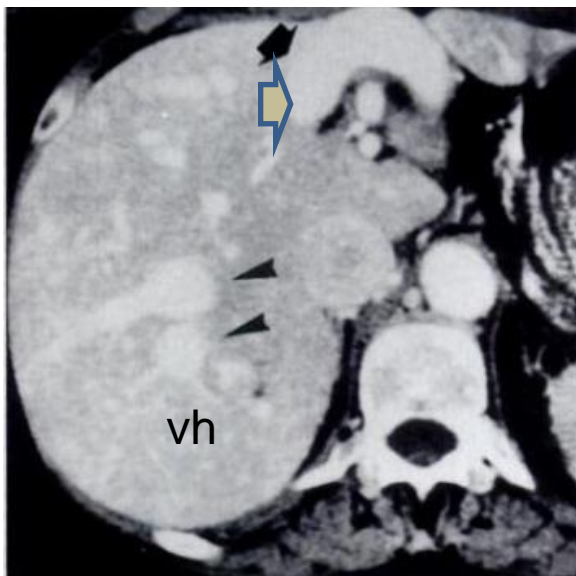
# Aspects échographiques



# Aspects TDM : MAV



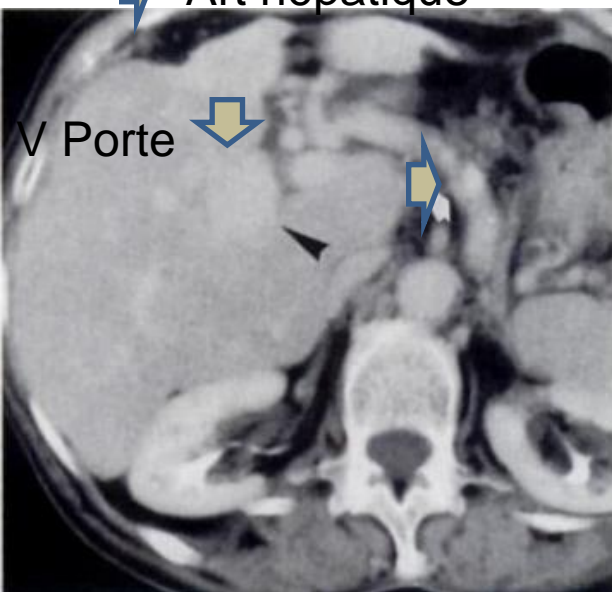
Art hépatique



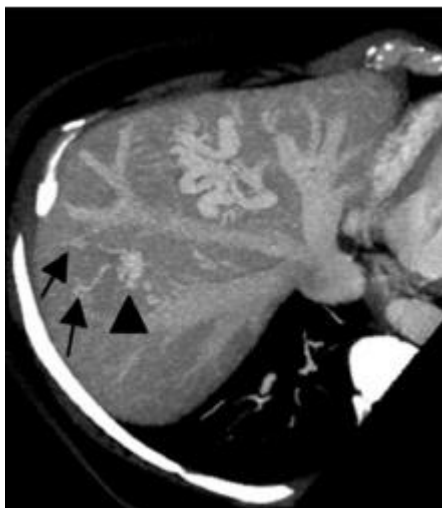
vh



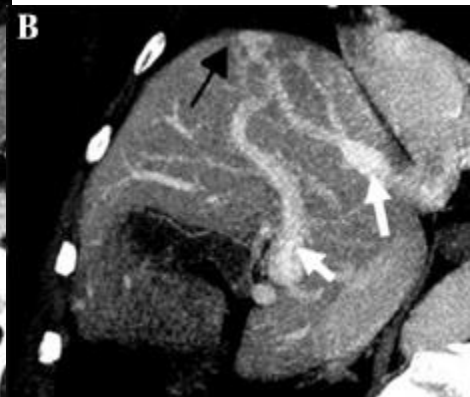
A



V Porte

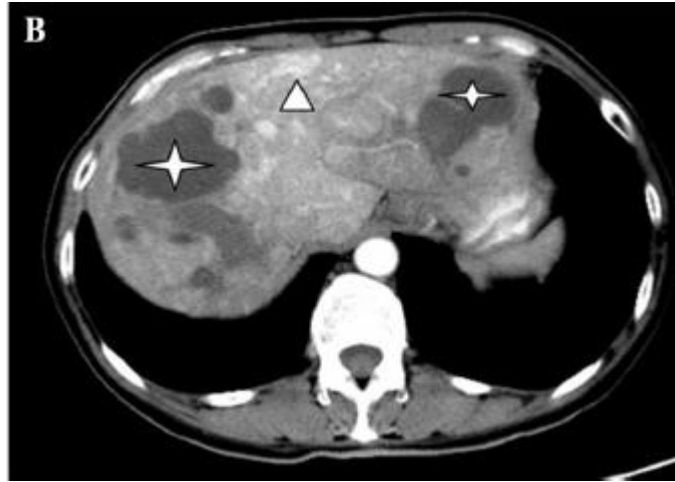



B





# Aspects TDM : MAV + atteinte biliaire



 Dilatation biliaire pseudo kystique

 Télangiectasies périphériques



# Dépistage MAV hépatiques

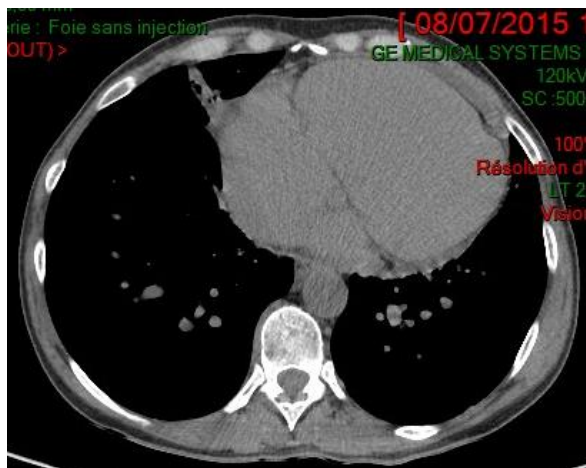
Study	Number	Population	% with HHT	Type of study	Test	Findings for liver VMs	Frequency of abnormality in liver VMs	Prevalence of liver VMs detected
Memeo <i>et al</i> 2005 <sup>112</sup>	105	HHT, consecutive patients	100%	Screening Descriptive	CT	Telangiectasia CVMs AV shunt AP shunt AV & AP shunt Perfusion abN PHT	50/78 (64%) 20/78 (26%) 40/78 (51%) 16/78 (21%) 22/78 (28%) 46/78 (59%) 46/78 (59%)	78/100 (78%)
Ravard <i>et al</i> 2004 <sup>113</sup>	24 24	HHT, consecutive patients controls	100%	Screening Descriptive comparative	CT	Dilated HA Telangiectasia AV shunt AP shunt	16/16 (100%) 12/16 (75%) 5/16 (31%) 3/16 (19%)	16/24 (67%)
Buscarini <i>et al</i> 2004 <sup>114</sup>	346	HHT, members of HHT families	221 (64%)	Screening Descriptive	Doppler US	Mild Moderate Severe	11/92 (12%) 70/92 (76%) 11/92 (12%)	92/221 (41%)
Buscarini <i>et al</i> 1997 <sup>115</sup>	73	HHT, one family	40 (55%)	Screening Descriptive	Doppler US	Mild Moderate Severe	3/13 (23%) 3/13 (23%) 7/13 (46%)	13/40 (32%)
Ocran <i>et al</i> 2004 <sup>116</sup>	22	HHT consecutive patients	100%	Screening Descriptive	Doppler US	Dilated HA Dilated intra HA AV shunts	14/16 (88%) 15/16 (94%) 16/16 (100%)	16/22 (73%)

# Atteinte cardiaque : circonstances de découverte

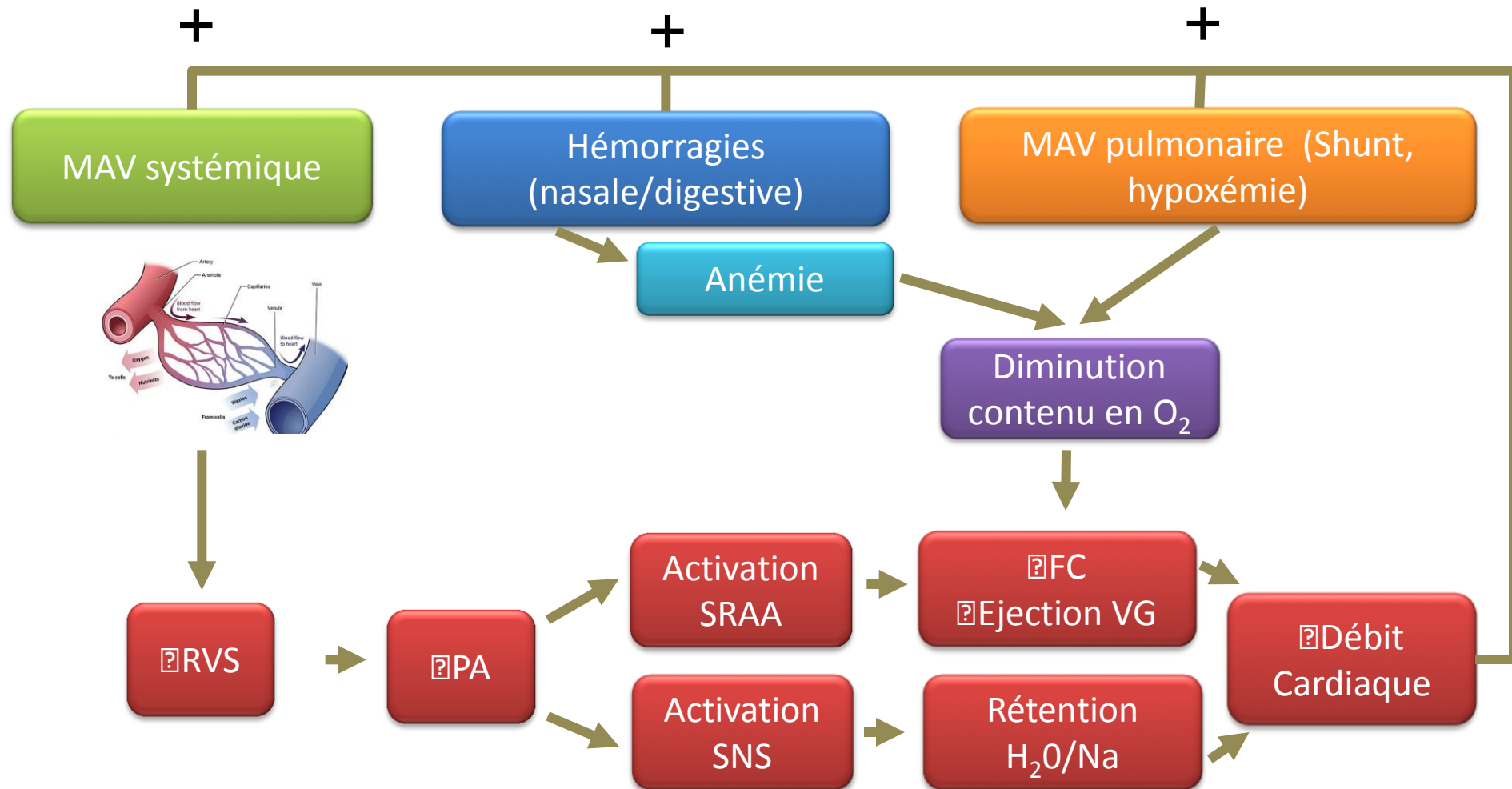
- Maladie de Rendu Osler hépatique connue, évaluation cardiologique (10% des atteintes hépatiques)
- Tableau d'insuffisance cardiaque, découverte de lésions hépatiques évocatrices de Rendu Osler

# Signes évocateurs de l'atteinte cardiaque

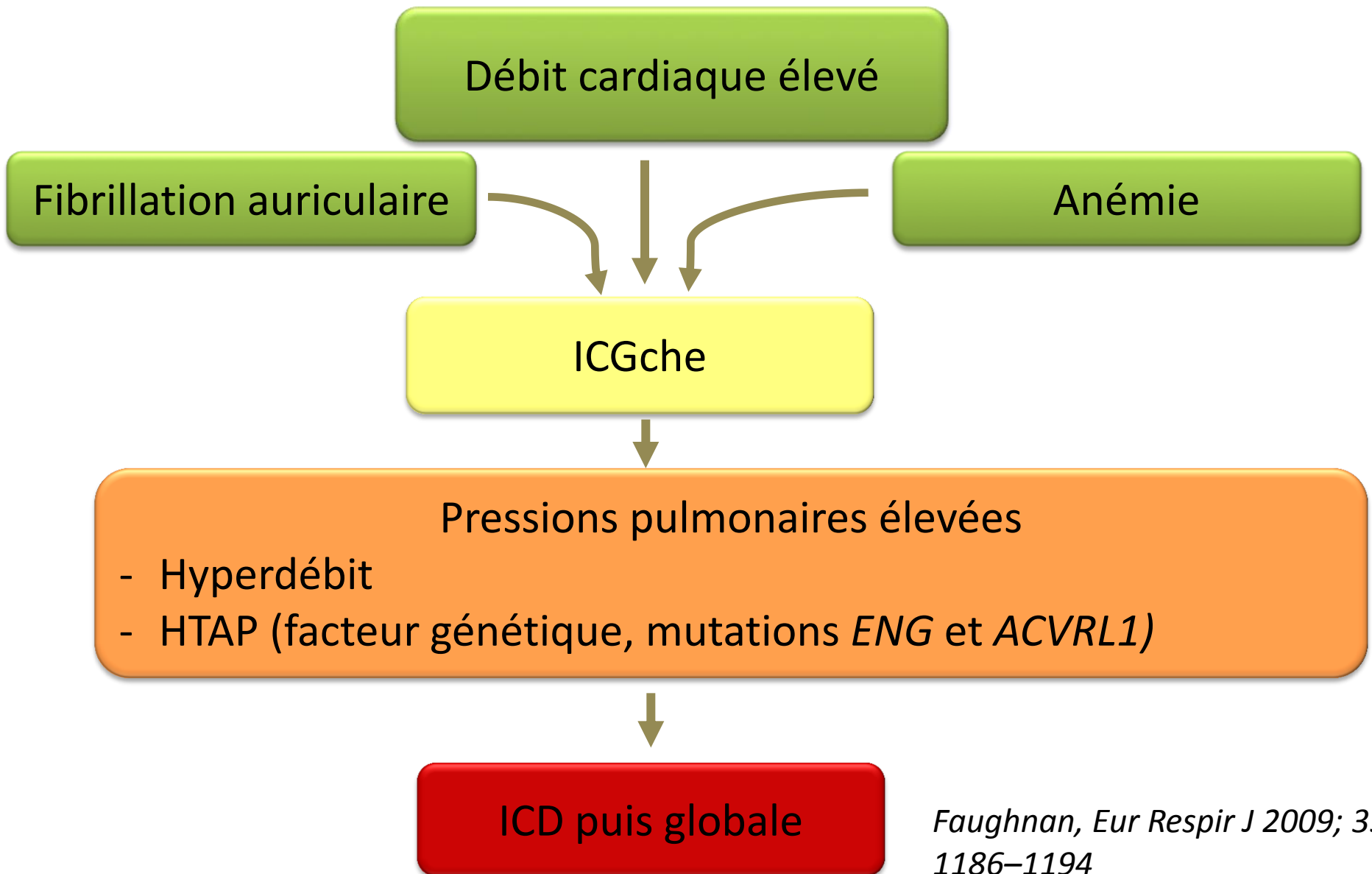
- Signes cliniques d'Insuffisance cardiaque (dyspnée d'effort, asthénie)



# Modifications hémodynamiques et Rendu Osler



# Insuffisance cardiaque et Rendu Osler



# Histoire naturelle de l'atteinte cardiaque

Hyperdébit cardiaque

Hyperdébit cardiaque avec ICG

ICG (débit normal ou diminué) et  
augmentation des pressions pulmonaires

HTAP, bas débit cardiaque, IC globale

# Diagnostic de l'atteinte cardiaque : échographie

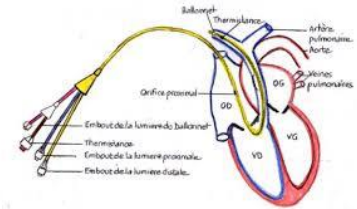
- Evaluation des cavités cardiaques : hypertrophie OG, VG
- Evaluation des pressions de remplissage
- Evaluation du débit cardiaque
- Evaluation de la pression artérielle pulmonaire





# Diagnostic de l'atteinte cardiaque : hémodynamique

- Mesure du débit cardiaque
- Mesure des pressions de remplissage : anormales si PAPd > 25 mm
- Mesure de la pression capillaire pulmonaire : Pcap > 15 mm Hg
- Recherche d'une HTAP
  - Mesure de la PAPm (HTAP si > 25 mm Hg)
  - Calcul RVP (HTAP si > 3 UW)



# Rendu Osler et complications thrombo-emboliques

- Risque de thrombose veineuse profonde x 2,5
- Mécanisme : Elévation du facteur VIII
- Angiocholite, abcès intra-hépatique : risque de thrombose hépatique/porte
- Anticoagulants difficiles à utiliser chez ces patients exposés au risque hémorragique

*Shovlin et al., 2007; Livesey et al., 2012 Kyrle et al., 2000; Cosmi et al., 2008; Vormittag et al., 2009; Pabinger et al., 2013; Kovac et al., 2015*

# Traitement et suivi

- Prise en charge pluridisciplinaire
- Formes complexes: centre compétence ou référence
- Absence de traitement prophylactique
- Pas de recommandation de suivi
  - Suivi HTP: Pas de fibroscan / suivi habituel; cholangite
  - Risque cancer ?
- Traitement curatif
  - HTP
    - TIPS non indiqué
  - Cholangite
    - UDCA/ Endoprothèse : centre de compétence
  - Encéphalopathie
    - lactulose, rifaximine

# Traitement médical

- Traitement de la carence martiale
- Bevacizumab
  - 5mg/kg en IV / 2semaines: 3 fois puis /3 mois / 12 mois
  - Amélioration saignements/ IC à débit élevé, cholangite
  - Amélioration pré-transplantation hépatique?
  - Augmentation risque infectieux

# Bevacizumab : propositions 2017

## A. Consider bevacizumab for patients with:

1. Symptomatic high output cardiac failure due to hepatic shunts especially if liver transplantation is not possible
2. Severe anemia from massive epistaxis or GI bleeding, especially in case of high transfusion dependency or life threatening hemorrhagic events

## B. Take account of bevacizumab statutory precautions, especially:

Wound healing concern  
Unstable arterial hypertension  
Symptomatic arteriopathy or recent thrombotic events

## C. Before bevacizumab start:

Finely assess parameters of the disease severity (bleeding score, transfusion needs, NYHA class, cardiac index)  
Consider anti-pneumococcal and anti-influenza vaccinations

## D. Bevacizumab treatment:

Bevacizumab initial  
protocol : 5mg/kg every 2  
weeks during 6 injections



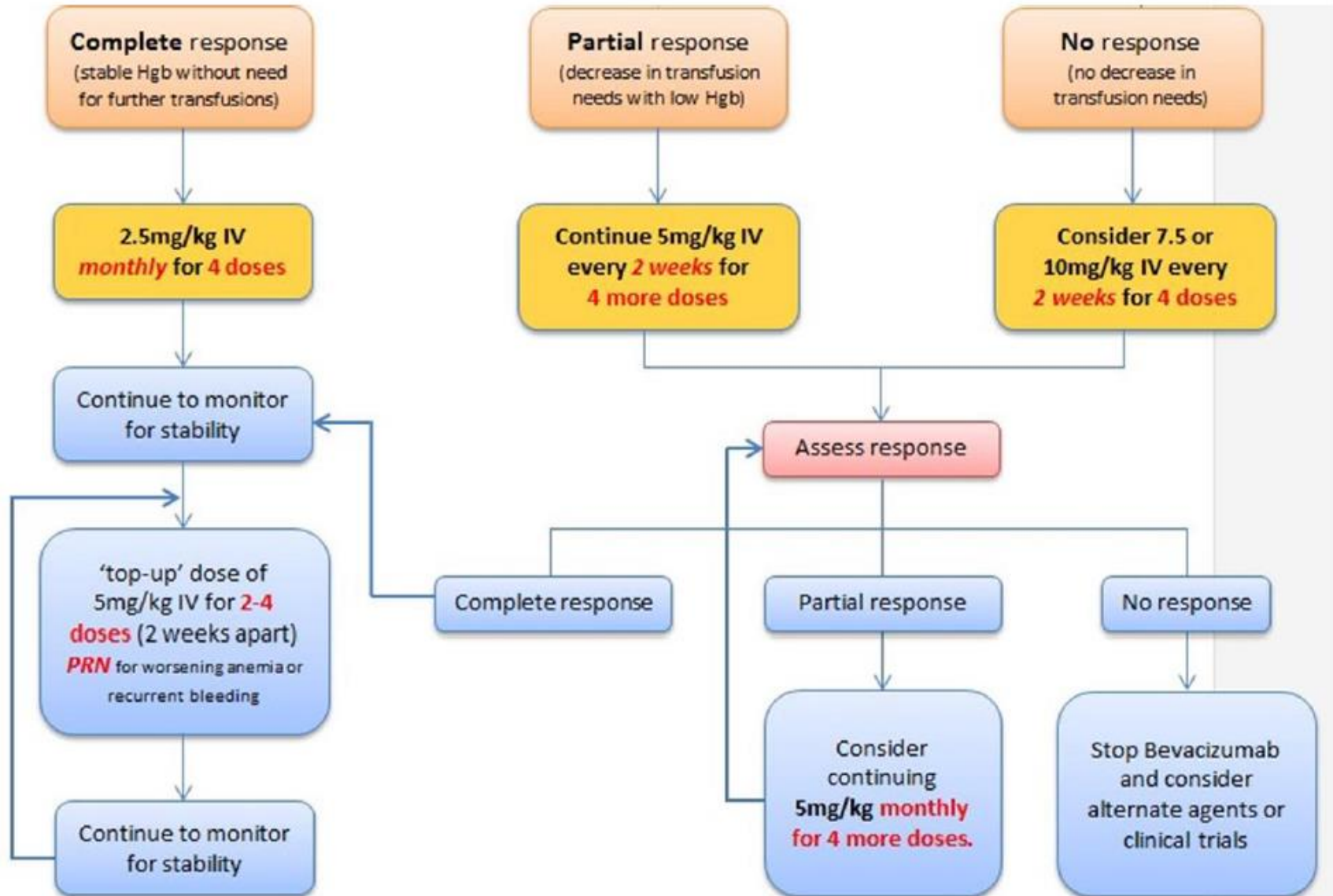
At the end of initial protocol:

- If clinical improvement is observed:  
maintenance therapy (5 mg/kg every 1 to 6 month) or reinjection at symptom's reappearance
- If no clinical improvement is observed:  
stop bevacizumab and consider other options

During the maintenance phase :

- Regularly check for HTA and proteinuria
- Promptly manage infectious events
- In case of surgery : stop treatment eight weeks before and restart one month after and only with wound healing completely obtained

# Bevacizumab : propositions 2018



# Traitement radiologique interventionnel

- Embolisation artère hépatique
  - Mortalité 20%
  - Complication : nécrose biliaire, sepsis, nécrose parenchymateuse  $\pm$  étendue (IHA)
  - Effet transitoire, récurrence à moyen terme
  - **Non recommandé**



# Atteinte cardiaque : traitement médical

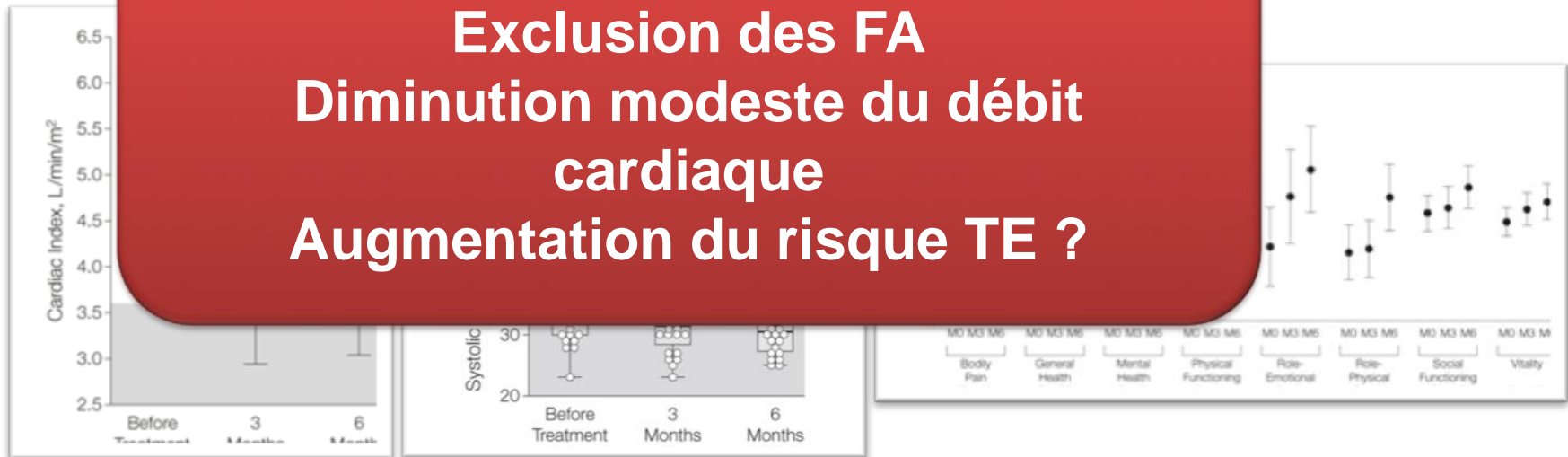
- Traitement difficile+++
- Traitement médical de l'insuffisance cardiaque (diurétiques), aucun intérêt des IEC, ARA2, beta-bloquants
- Traitement des facteurs aggravants (anémie, ACFA)+++



# Traitement anti-angiogénique : bevacizumab

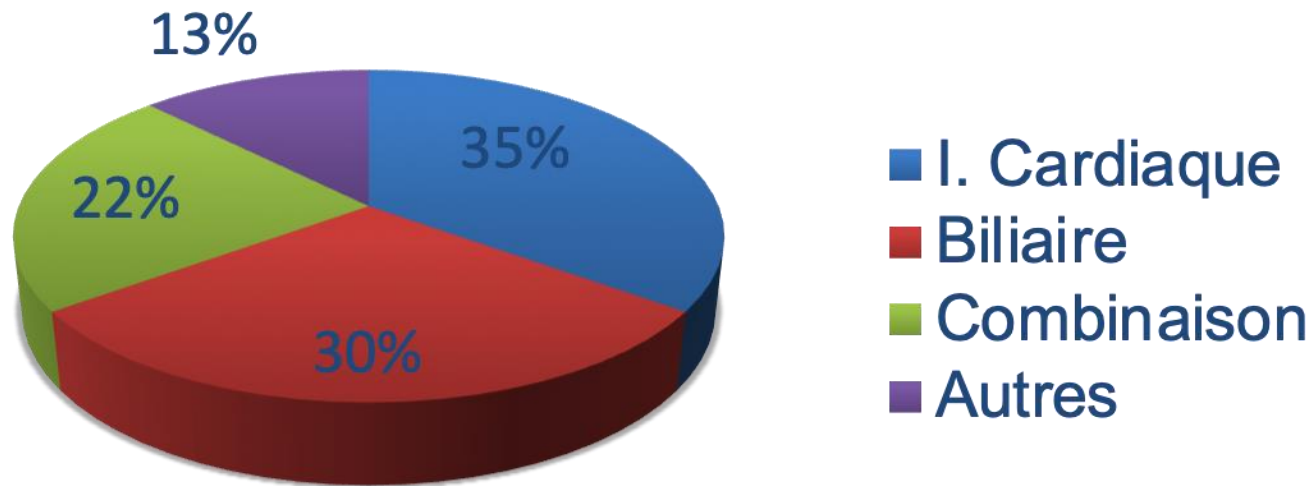
- 28 patients (2009-2010)
- Bevacizumab : 5 mg/kg /14 j, 6 injections

**Faible effectif, étude ouverte**  
**Exclusion des FA**  
**Diminution modeste du débit cardiaque**  
**Augmentation du risque TE ?**



# Transplantation hépatique

Expérience Européenne 40 patients (58541 TH) entre 1985 et 2003



# Objectifs de la transplantation

1. Insuffisance cardiaque
2. « Sauver le cœur »
3. Nécrose biliaire  $\pm$  parenchymateuse
  - « Sauver le foie »
4. Insuffisance cardiaque et nécrose biliaire
  - « Sauver les deux »

# Atteinte biliaire : quand proposer la TH ?

- Nécrose biliaire aiguë +/- IHA après embolisation
- Cholangite
  - Angiocholites et/ou abcès hépatiques répétés, germes multirésistants, choc septique
  - Maladie diffuse des voies biliaires
  - Traitement conservateur limité

# Atteinte cardiaque : quand proposer la TH?

Hyperdébit cardiaque

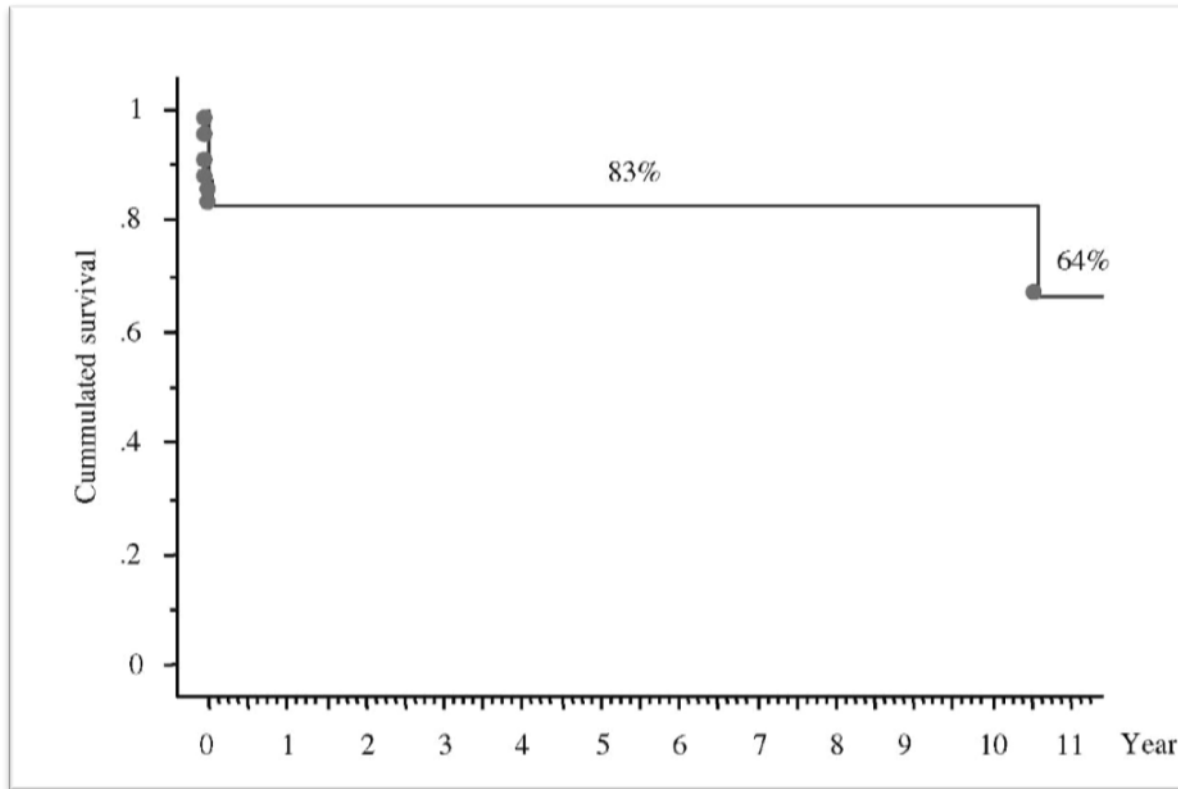
dysfonction VG débutante  
documentée ( $P_{cap} > 15$   
mmHg,  $PAPd > 25$  mmHg)

Hyperdébit cardiaque avec ICG

ICG (débit normal ou diminué) et  
augmentation des pressions pulmonaires

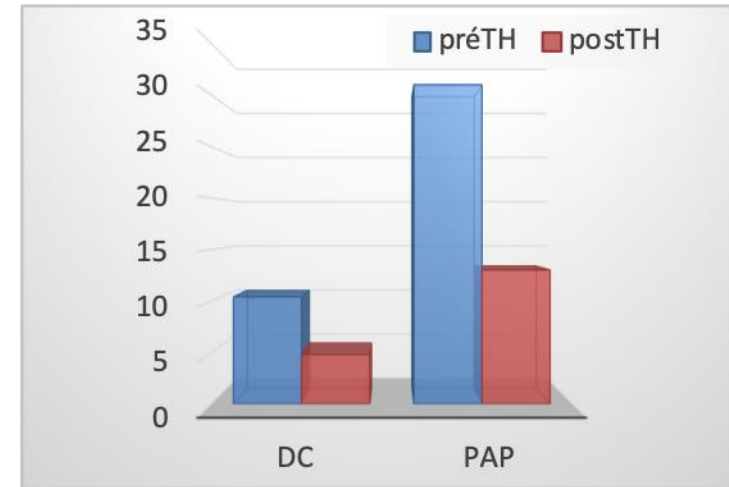
HTAP, bas débit cardiaque, IC globale

# Transplantation Hépatique : survie

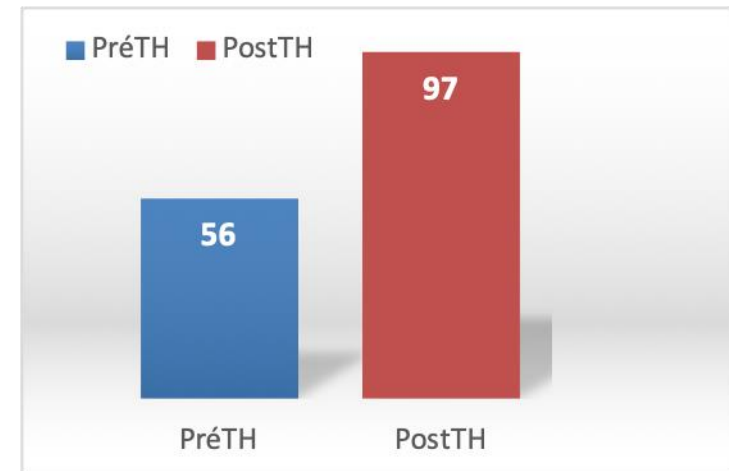


# Transplantation Hépatique : amélioration cardiaque et de la qualité de vie

- Impact sur la fonction cardiaque
  - Amélioration : 78%
  - Stabilisation : 22%



- Impact sur la qualité de vie : indice de Karnovsky



# Transplantation hépatique : complications

- Précoces :
  - Mortalité : 15-20%
  - infections
  - défaillance cardiaque
  - Hémorragies (post-opératoires, digestives, pulmonaires)
- Tardive : Anévrysmes de l'artère hépatique
- Récidive de MAV intra-hépatiques ?





# Recommandations

- 1- Evoquer le diagnostic de THH en présence de MVH diffuses avec ou sans complications (A)
- 2- Chercher des MVH en cas de THH (A)
- 3- L'échographie-doppler est l'examen de première intention pour le diagnostic de THH. Le scanner 4 temps est une autre option (A)
- 4- Faire une échographie cardiaque avec mesure de l'index cardiaque chez les patients avec atteinte hépatique au moment du diagnostic et pour le suivi (B)
- 5- La PBH n'est pas nécessaire au diagnostic de THH (A)
- 6- L'HNF doit être évoquée devant des lésions nodulaires hépatique et son diagnostic est radiologique (B)
- 7- La prise en charge et en particulier les traitements invasifs doivent être discuter dans un centre de compétence en concertation pluridisciplinaire (B)
- 8- L'embolisation artérielle hépatique n'est pas recommandée en raison du risque de majoration de l'ischémie des voies biliaires (B)
- 9- La transplantation hépatique doit être discutée dans les formes résistant aux traitements médicaux bien menés (insuffisance cardiaque à débit élevé, HTPP sévère, cholangite ischémique) (B)
- 10- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic

# Références

- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, MdDonald J, Proctor DD et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
- Singh S, Swanson KL, Hathcock MA et al. Identifying the presence of clinically hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol* 2014;61:124-31.
- Garcia-Tsao G, Korzenick JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;343:931-6.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64:179-202.
- Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-55.
- Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia : report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;244:854-62