

Malformation artério-veineuse pulmonaire et syndrome de Peutz-Jeghers : revue de la littérature et discussion de la mise au point, du suivi et du traitement

Priscila Jijón¹, François Marolleau², Polycarpe Shango³, Thierry Sluysmans³, Stéphane Moniotte³

Pulmonary arteriovenous malformation and Peutz-Jeghers syndrome: literature review and discussion about diagnostic update, follow-up and treatment

Patients with PAVM may have hypoxemia, orthodeoxia, chest pain, hemoptysis, paradoxical embolizations leading to stroke and brain abscess. Peutz-Jeghers Syndrome is a disease characterized by the development of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, mucocutaneous melanotic pigmentation and high risk of cancer. This is a case-report of the fortuitous association of these 2 diseases.

KEY WORDS

Pulmonary Arteriovenous Malformations, Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia and Peutz Jeghers syndrome.

ABRÉVIATIONS

MAV	Malformations Arterio-Veineuses
MAVP	Malformations Arterio-Veineuses Pulmonaires
THH	Télangiectasie Hémorragique Héritaire
SPJ	Syndrome de Peutz-Jeghers
SDG	Shunt droit-gauche

Les patients avec malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) peuvent se présenter avec hypoxémie, orthodéoxie, douleurs thoraciques, hémoptysies et embolisations paradoxales qui vont produire des accidents vasculaires cérébraux et d'abcès cérébraux. Le Syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une maladie caractérisée par le développement de polypes hamartomateux dans le tube digestif, une pigmentation mélanique mucocutanée et un risque élevé de cancer. Ceci est le rapport d'un cas avec l'association fortuite de ces 2 maladies.

Que savons-nous à ce propos ?

- La plupart des MAVP sont héréditaires et elles sont présentes chez 80% - 95% des patients atteints d'une Télangiectasie Hémorragique Héritaire (THH).
- La télangiectasie hémorragique héréditaire et le syndrome de Peutz-Jeghers sont des maladies autosomiques dominantes.
- L'hémorragie spontanée d'une MAVP est rare mais est la principale cause de décès fœto-maternel (1%) pendant la grossesse.
- L'embolisation percutanée des malformations est le traitement de choix quand le diamètre des artères nourricières est supérieur à 2-3 mm.
- Les patients avec SPJ présentent un risque accru de cancers épithéliaux (colorectal, gastrique, pancréatique, mammaire et ovarien).

Que nous apporte cet article ?

- Selon les guidelines actuelles, un CT Scan thoracique de contrôle des MAVP devrait être pratiqué tous les 3 ans, ainsi qu'après la puberté, avant et après une grossesse. Pour limiter l'exposition aux radiations lors du dépistage, une échocardiographie de contraste (Bubble test) peut être réalisée en première intention. Si elle est négative ou montre un SDG de grade 1, il n'y a pas indication d'un CT Scan thoracique.

What is already known about the topic?

- Most PAVM are inherited and are present in 80% - 95% of patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT).
- HHT and PJS are inherited autosomal dominant diseases.
- Spontaneous bleeding from a PAVM is rare but is the leading cause of fetal-maternal death (1%) during pregnancy.
- MAVPs tend to increase in size over time. Pregnancy and puberty are potential factors that induce growth.
- Percutaneous embolization of malformations is the treatment of choice when the diameter of the feeder arteries exceeds 2-3 mm.
- Patients with PJS have an increased risk of epithelial cancer (colorectal, gastric, pancreatic, mammary and ovarian).

What does this article bring up for us?

- According to the current guidelines, a chest CT scan of MAVP should be performed every 3 years, as well as after puberty, after pregnancy and before any scheduled pregnancy. In order to limit radiation exposure during screening, a contrasted echocardiography (Bubble test) may be recommended as initial examination. If the bubble test is negative or reveals a grade 1 SDG, there is no indication for a thoracic CT scan.

INTRODUCTION

La plupart de malformations artério-veineuses pulmonaires sont héréditaires et elles sont présentes chez 80% - 95% des patients atteints d'une Télangiectasie Hémorragique Héréditaire (THH). La prévalence de THH est de 1 sur 5000 - 10.000 personnes. Elle est plus fréquente dans certaines régions, par exemple dans le département de l'Ain (France) la prévalence est de 1 sur 1.300 habitants.(1)

La Télangiectasie Hémorragique Héréditaire est une dysplasie vasculaire constitutionnelle associant des manifestations hémorragiques, des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artério-veineuses viscérales (2). L'ensemble de ces atteintes héréditaires se transmet selon un mode autosomique dominant suite à des mutations des gènes ENG, ACVLI, GDF2 et SMAD4. La THH associée à certaines mutations du gène SMAD4 peut s'accompagner de polypes juvéniles (3).

Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est plus rare encore: sa prévalence varie entre 1: 25 000 et 1: 280 000 (4). C'est une maladie héréditaire autosomique dominante qui est caractérisée par des polypes hamartomateux digestifs, une pigmentation mélanique mucocutanée et un risque élevé de cancer. Ceci est dû à une mutation germinale du gène STK11 (19p13.3), gène suppresseur de tumeurs retrouvé dans plus de 80% des familles affectées (5).

VIGNETTE CLINIQUE

Une fille de 9 ans consulte pour une rhino-conjonctivite en saison pollinique. Elle n'a pas de dyspnée, ni de polypnée. Ses antécédents personnels sont banaux. Son père a un phénotype du syndrome de Peutz-Jeghers (macules mélaniques sur les lèvres et polypes intestinaux) et sa tante paternelle a une polypose nasale, des épistaxis à répétition et une tumeur des ovaires. Elle a 3 frères en bonne santé.

À l'examen clinique, nous trouvons une enfant eutrophi que, avec un poids de 29,8 kg (P 50) pour une taille de 140 cm (P97). L'examen clinique est normal, à l'exception des macules bleues presque imperceptibles sur les lèvres, une légère conjonctivite et une rhinorrhée claire. La fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la tension artérielle sont normales pour l'âge. La saturation en oxygène est mesurée à 92% au repos et à 88% à l'effort.

Le bilan sanguin est normal à l'exception de RASTs positifs à l'arachide, au soja et aux graminées. Les valeurs de l'hémoglobine (14,9 g/dl), de l'hématocrite (43,5 %), du fer sérique (59 µg/dL) sont normales. La méthémoglobine est négative. La radiographie du thorax, l'ECG et l'échographie cardiaque sont normaux.

Dans la suite de la mise au point, on retrouve des éléments qui suggèrent l'existence d'un shunt droit-gauche (SDG), qui pourraient expliquer l'hypoxémie de notre patiente :

- Elle présente une orthodéoxie, c'est à dire une diminution de > 2% du gradient de saturation en oxygène au changement de position, du décubitus à la station debout. Il n'y

pas de variation significative des valeurs de la SO₂ après l'administration de 4 et 10 litres d'oxygène ;

- Une gazométrie artérielle comparative entre l'artère radiale et fémorale montre une hypoxémie avec une différence légère de la pO₂ entre l'artère radiale et la fémorale (pO₂ à 76 mmHg dans l'artère radiale et à 70 mmHg dans l'artère fémorale) ;

- Lors de la scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion (Figure 1), la répartition du gaz et des macro-agrégats s'effectue normalement au niveau des deux poumons, mais il y a un discret passage des macro-agrégats au niveau rénal, ceci est un signe de SDG.

L'échographie cardiaque transthoracique de contraste (bubble test) met en évidence un shunt droit-gauche intrapulmonaire avec la visualisation du passage des microbulles d'air de l'oreillette droite vers les cavités cardiaques gauches lors des 3 cycles cardiaques. Finalement, le scanner thoracique avec contraste révèle une malformation artério-veineuse pulmonaire de grand calibre (4 artères nourricières ou afférentes avec un calibre de 8- 6- 5 et 4,5 mm) au niveau du lobe inférieur droit. Le traitement par cathétérisme interventionnel (Figures 2-3) permettra l'occlusion par coils de 4 artères nourricières. Après cette procédure, il persiste un discret shunt droite- gauche par une collatérale résiduelle.

Une Télangiectasie Hémorragique Héréditaire était suspectée. Le séquençage des deux gènes prévalents, ENG et ALK1 n'a pas révélé de mutation/délétion. Deux autres gènes pouvant être en cause (GDF2 et SMAD4), mais l'étude de ceux-ci n'été pas réalisée. La fibroscopie ORL est négative. L'IRM cérébrale est normale. Donc, sans évidence génétique et anatomique de télangiectasies ou d'une autre malformation artério-veineuse, la malformation artério-veineuse pulmonaire de notre patiente semble être isolée et sporadique.

En sachant que le père de la patiente a un phénotype du Syndrome de Peutz-Jeghers, le bilan génétique a été élargi. La patiente se révèle porteuse d'une délétion de l'exon 2 du gène STK11, pathogénique du syndrome de Peutz-Jeghers. Étant donné que les patients avec SPJ présentent un risque accru du cancer, le suivi proposé est une endoscopie haute et basse entre l'âge de 10 et 18 ans, avec une réévaluation tous les 2-5 ans; un bilan gynécologique annuel à partir de 20 ans et, une palpation mammaire mensuelle avec une mammographie tous les 1-3 ans, à partir de l'âge de 25 ans.

Dans le cadre de son bilan, une endoscopie digestive (d'abord conventionnelle haute et basse, et par la suite avec vidéocapsule) a mis en évidence de nombreux polypes proximaux et distaux dans l'intestin grêle et le côlon. (Figure 4) Un petit polype sessile dans le duodénum a été réséqué et présente une histologie typique d'hamartome. Il n'y a pas de télangiectasies digestives typiques d'une THH.

Au fil du temps, notre patiente a développé une anémie ferriprive et les macules mélaniques (caractéristiques du SPJ) sur ses lèvres sont devenues plus évidentes, et de couleur café foncé (Figure 5). Un dernier contrôle cardio-

Figure 1. Dans la scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion, la répartition du gaz et des macro-agrégats s'effectue normalement au niveau des deux poumons. On observe un discret passage des macro-agrégats au niveau rénal, ce qui est en faveur d'un discret shunt droite-gauche.

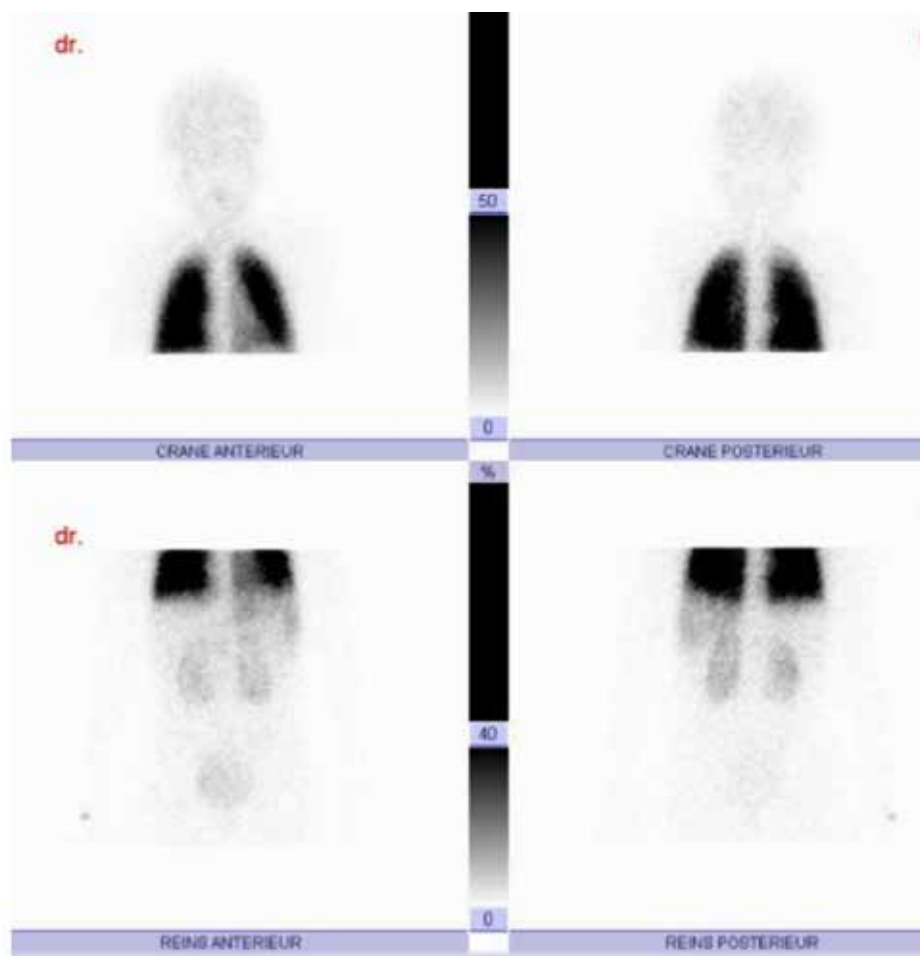


Figure 2. L'arteriographie avec contraste montre une fistule artério-veineuse pulmonaire de grand calibre au niveau du lobe inférieur droit.

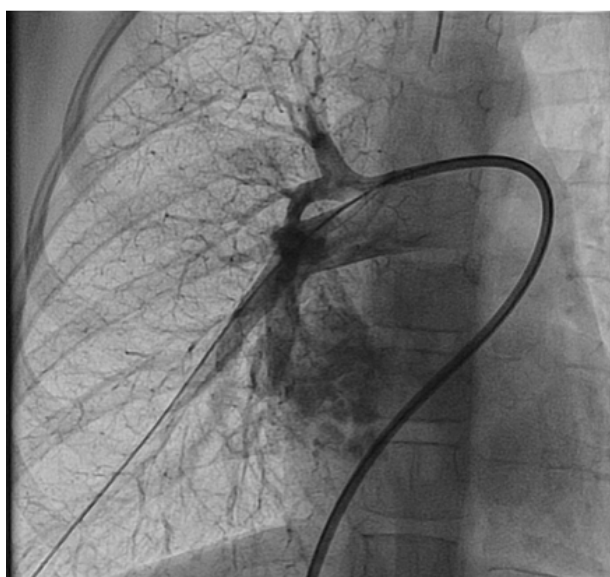


Figure 3. Le traitement par cathétérisme interventionnel permettra l'occlusion par coils de 4 artères nourricières de gros calibre (8- 6- 5 et 4,5 mm).

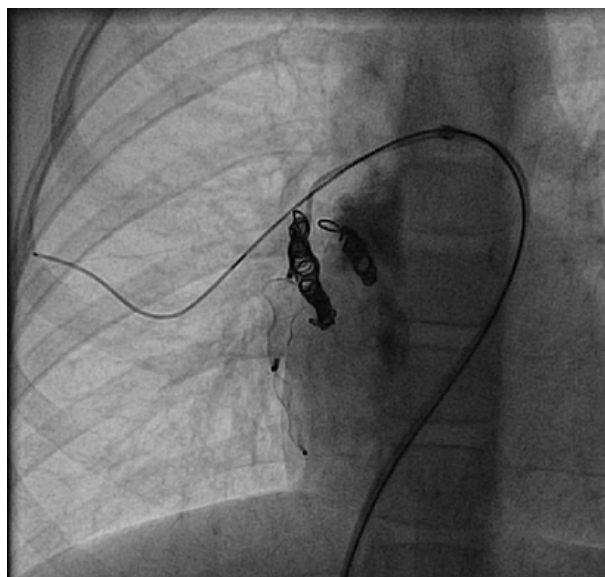


Figure 4. Une endoscopie avec vidéocapsule met en évidence de nombreux polypes proximaux et distaux dans l'intestin grêle et le côlon.

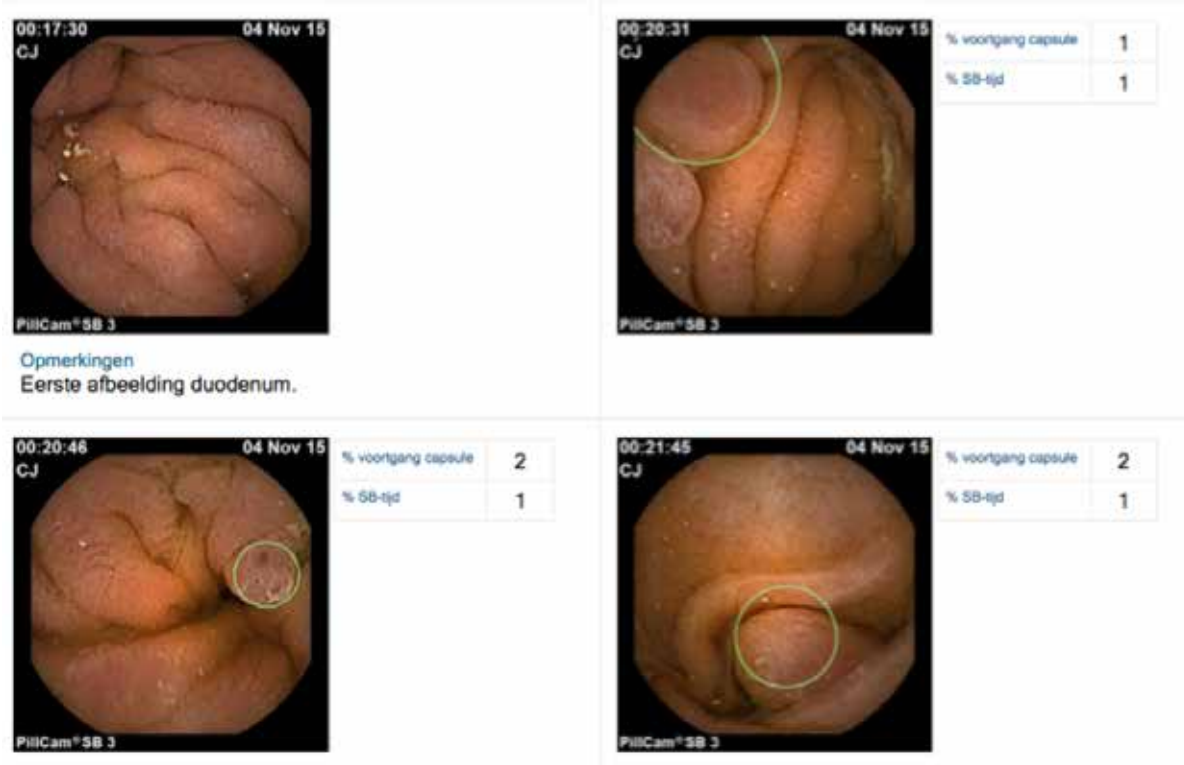


Figure 5. Macules mélaniques cafés foncés sur les lèvres de notre patiente.



logique 3 ans après l'intervention est satisfaisant, il n'y a pas de nouvelle fistule ou de recanalisation et sa saturation est stable à 98-100%, à l'air ambiant. Récemment, un SPJ a été diagnostiqué chez sa tante paternelle. Les tests génétiques à la recherche de SPJ chez les 3 frères de notre patiente sont négatifs. En conclusion, notre patiente a une malformation artério-veineuse pulmonaire isolée et sporadique. Elle souffre aussi d'un syndrome de Peutz-Jeghers, également présent chez son père et chez sa tante paternelle.

DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

La première description de MAVP ou "Fistule artério-veineuse pulmonaire" a été rapportée par Churton en 1897. (6) Il s'agit de vaisseaux anormaux qui fournissent une communication directe sans capillaires entre les circulations pulmonaires et systémiques et donc un shunt droit-gauche anatomique. Les structures dilatées et à paroi mince sont une source d'hémorragies. En conséquence, les patients atteints de MAVP peuvent présenter de l'hypoxémie, de l'orthodéoxie, des douleurs thoraciques, des hémoptysies et des embolisations paradoxales responsables d'accidents vasculaires cérébraux ou d'abcès cérébraux. (7) La plupart des MAVP sont héréditaires, avec un taux entre 80% et 95% chez les patients atteints de télangiectasie hémorragique héréditaire (THH).

La THH, d'abord connue sous le nom de maladie de Rendu-Osler affecte 1 sur 5000 à 10.000 patients. L'homéostasie vasculaire des vaisseaux capillaires est perturbée, permettant la formation de télangiectasies et de fistules artério-veineuses successives et évolutives. Environ 50 % des patients souffrant de THH présentent des malformations artérioveineuses cérébrale, pulmonaire ou hépatique. Ceci va donner des manifestations hémorragiques (comme hémorragies digestives, hémoptysies et surtout épistaxis récurrentes). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante causée par des mutations dans les gènes ENG, ACVLI (aussi appelé ALK1), GDF2 et SMAD4. Il est intéressant de connaître qu'il existe un type de THH qui s'accompagne des polypes juvéniles. Un syndrome de chevauchement entre la THH et une polypose juvénile a déjà été signalé chez 22% des patients atteints de polypose juvénile due à une mutation du gène SMAD4. On soupçonne que toutes les variantes pathogènes de SMAD4 sont susceptibles de développer une polypose juvénile et une THH. (8)

La deuxième étiologie la plus courante de MAVP unique est sporadique, bien que ce diagnostic ne soit pas pris en considération tant que la THH n'a pas été formellement recherchée chez le patient et sa famille. Parmi les causes rares de MAVP on retrouve: le traitement palliatif de cardiopathies congénitales cyanogènes par un shunt cavo-pulmonaire, la maladie trophoblastique gestationnelle, une infection comme la schistosomiase et l'actinomycose; et parfois post traumatisme thoracique (9, 10).

Environ 10 % des MAVP sont diagnostiquées chez l'enfant et l'adolescent. Les MAVP ont tendance à augmenter en taille au fil du temps, généralement durant les deuxièmes et troisièmes décennies de vie (11). La grossesse et la puberté ont été décrites comme des facteurs potentiels qui

induisent sa croissance. L'hémorragie spontanée d'une MAVP est rare mais est la principale cause de décès fœto-maternel (1%) pendant la grossesse. (7) Le traitement d'une MAVP par embolisation avec cathétérisme transcutané au troisième trimestre de gestation est faisable et efficace (12).

Les tests diagnostiques visent à identifier un shunt droit-gauche (SDG) intrapulmonaire. La radiographie thoracique est normale chez 10 à 40% des patients, y compris symptomatiques (13). L'échocardiographie de contraste transthoracique (Bubble test) est l'examen le plus sensible et permet la plupart du temps de faire la différence entre un SDG intracardiaque ou intrapulmonaire. Une solution saline agitée (afin d'obtenir des microbulles d'air) est injectée par voie périphérique. Les SDG intracardiaques se caractérisent par la visualisation des microbulles d'air dans les cavités cardiaques gauches lors des 2 premiers cycles cardiaques suivant leur apparition dans l'oreillette droite. Chez les patients atteints de SDG intrapulmonaires, cet événement se produit souvent plus tardivement, après 3-8 cycles cardiaques. Le CT Scan thoracique est indiqué pour caractériser la localisation précise de MAVP suspectées par l'échocardiographie de contraste. Dans cet indication sa résolution anatomique est supérieure à une IRM.

L'embolisation percutanée des malformations est le traitement de choix. C'est le diamètre des artères nourricières (> 2-3 mm) qui conditionne l'indication d'embolisation. Le suivi à long terme est important puisque la recanalisation et la collatéralisation peuvent se produire. La résection chirurgicale est rarement nécessaire et réservée aux patients qui ne sont pas candidats à l'embolisation (6). D'autres aspects à intégrer dans le traitement de MAVP sont la recommandation de l'exercice physique, la supplémentation en fer, l'indication d'une prévention d'Osler et l'interdiction de la plongée sous-marine. L'exercice physique est recommandé pour améliorer les mécanismes compensatoires qui facilitent l'oxygénation (14). Un traitement en fer est nécessaire étant donné que la carence en fer est associée à une viscosité sanguine accrue, une augmentation du facteur VIII et un risque de thrombose (15). Une indication d'une prophylaxie antibiotique s'impose pour les procédures, comme les soins dentaires qui comportent un risque de bactériémie et d'embolies septiques chez les patients avec un SDG. La plongée sous-marine est contre-indiquée compte-tenu du risque accru d'accidents de décompression avec embolie gazeuse paradoxale (13).

Dans le suivi, les recommandations internationales actuelles proposent un CT scan thoracique post-embolisation après 6 à 12 mois, puis tous les 3 ans (pour détecter la reperfusion des MAVP traitées et la croissance des MAVP non traitées). La reperfusion de PAVM occluses pourrait être prédite par un diamètre de la veine drainante égal ou supérieur à 2,5 mm. (16).

Dans l'avenir, il est possible que ces directives soient modifiées suite à des données qui démontrent que les protocoles utilisés actuellement peuvent entraîner des niveaux d'exposition nocifs aux rayonnements (17). Une étude a signalé une augmentation modeste du taux du cancer du sein chez les patients atteints de THH, par rapport au groupe contrôle (18). Pour limiter l'exposition au rayon-

nement lors du dépistage, une échocardiographie de contraste est recommandée comme premier examen. Si elle est négative ou qu'elle montre un SDG de grade 1, il n'y a pas indication d'un CT scan thoracique (1,16, 19). Bien que l'oxymétrie soit globalement diminuée chez les enfants atteints de MAVP important, l'oxymétrie de position n'est pas un test de dépistage utile pour les MAVP, car c'est un signe inconstant. Dans une étude incluant 257 patients avec MAVP, seulement 29% présentaient une orthodéoxie (20, 21).

La clé du diagnostic d'une MAVP isolée et sporadique chez notre patiente été la découverte d'une désaturation lors d'une prise de routine de paramètres à la consultation. C'est la désaturation qu'a mis en évidence le shunt droit gauche produit par la MAVP. Néanmoins, le diagnostic de Syndrome de Peutz-Jeghers été réalisé seulement grâce à la connaissance de la présence de la maladie chez son père. Le seul signe qu'elle avait était les petites macules bleuâtres sur les lèvres que nous avons confondu avec télangiectasies dans un premier temps.

Le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS) est une maladie autosomique dominante qui associe une polypose gastro-intestinale, une pigmentation mélanique mucocutanée et une prédisposition au cancer. La prévalence estimée varie entre 1/25 000 et 1/280 000 patients (22).

Les polypes hamartomateux de type Peutz-Jeghers sont plus fréquents dans l'intestin grêle, mais peuvent également se produire dans l'estomac, le colon et les sites extra-intestinaux comme la vessie, les uretères, les bronches, la vésicule biliaire et les voies nasales. Les polypes gastro-intestinaux peuvent entraîner un saignement chronique avec une anémie concomitante, une obstruction récurrente et une invagination intestinale.

L'hyperpigmentation muco-cutanée se présente dans l'enfance sous forme de macules bleues ou brunes foncées sur les lèvres, autour de la bouche, des yeux et des narines, dans la zone périanale et sur les doigts. Les macules peuvent disparaître au cours de la puberté et de l'âge adulte.

Les individus atteints du syndrome de Peutz-Jeghers ont un risque accru de cancers épithéliaux (colorectal, gastrique, pancréatique, mammaire et ovarien). Les femmes sont à risque d'une néoplasie bénigne des ovaires: tumeur des cordons sexuels avec tubes annulaires (SCTAT) et d'un adénome malin du col de l'utérus qui s'avère être un cancer rare et agressif. Les hommes développent occasionnellement des tumeurs à cellules de Sertoli à grandes cellules calcifiantes (LCST) des testicules, qui sécrètent des œstrogènes et vont conduire à une gynécomastie, à une accélération de l'âge osseux ainsi qu'à une petite taille.

Le SPJ est dû à une mutation germinale du gène *STK11* (19p13.3). Des mutations sont retrouvées au niveau de ce gène suppresseur de tumeur chez plus de 80% des familles affectées. Environ 45% des personnes atteintes ont une variante pathogène de novo sans antécédents familiaux de PJS. (23)

La surveillance endoscopique de routine combinée à la polypectomie diminue la fréquence de laparotomie d'urgence et de résection intestinale résultant d'une invagina-

tion. Le diagnostic et la gestion des polypes de l'intestin grêle sont difficiles. On va se servir de l'endoscopie avec vidéocapsule, l'endoscopie à double ballon, le CT Scan et l'IRM. (24).

L'intussusception et les cancers devraient être traités de manière standard. Bien que n'étant pas spécifiquement étudié chez les personnes atteintes de PJS, on pourrait considérer la mastectomie, l'hystérectomie et la salpingo-oophorectomie bilatérale prophylactiques après l'âge de 35 ans ou après l'accouchement en prévention du cancer (25). Le dépistage continu et régulier des tumeurs malignes est indispensable. Il est nécessaire aussi d'enquêter sur tous les parents du premier degré du patient.

CONCLUSION

La mesure systématique de la saturation transcutanée en oxygène peut mettre en évidence un shunt droit-gauche non connu et, grâce à un traitement précoce, éviter des complications graves ou mortelles.

Selon les guidelines actuelles, les contrôles des MAVP devraient être pratiqués tous les 3 ans, ainsi qu'après la puberté, et avant et après une grossesse. Pour limiter l'exposition aux radiations lors du dépistage, une échocardiographie de contraste (Bubble test) peut être réalisée en première intention. Si celle-ci est négative ou montre un SDG de grade 1, il n'y a pas indication d'un CT Scan thoracique.

La télangiectasie hémorragique héréditaire et le syndrome de Peutz-Jeghers sont des maladies autosomiques dominantes. Le risque de transmission pour la descendance est de 50%. Le diagnostic précoce de SPJ, vu sa transmission autosomique dominante, permet de détecter d'autres membres de la famille asymptomatiques non diagnostiqués. Ceux-ci pourront bénéficier d'une thérapie appropriée et d'un suivi de dépistage du cancer tout au long de leur vie.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES:

- Dans le suivi d'une MAVP, l'échographie cardiaque de contraste est une méthode fiable non irradiante qui permet de mettre en évidence un shunt droit-gauche qui justifie la réalisation d'un CT Scan thoracique.
- Le traitement d'une MAVP est l'embolisation par cathéter transcutané. C'est le diamètre des artères nourricières (> 2-3 mm) qui conditionne l'indication d'embolisation. Les autres aspects à intégrer sont la recommandation de l'exercice physique, la supplémentation en fer, l'indication d'une prévention oslérienne et l'interdiction de la plongée sous-marine.
- Les patients avec SPJ présentent un risque accru de cancers épithéliaux (colorectal, gastrique, pancréatique, mammaire et ovarien). Le suivi proposé est une endoscopie haute et basse entre l'âge de 10 et 18 ans, avec une réévaluation tous les 2-5 ans; un bilan gynécologique annuel à partir de 20 ans et, une palpation mammaire mensuelle avec une mammographie tous les 1-3 ans, à partir de l'âge de 25 ans.

RÉFÉRENCES

- Claire L. Shovlin. Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 190 Number 11, pp 1217-1228, Dec 1, 2014
- Plauchu H, Dupuis-Girod S. Maladie de Rendu-Osler. Encyclopédie Orphanet. Septembre 2009. www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/RenduOsler-FRfrPro236v01.pdf
- McDonald J, Pyeritz R. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. GeneReviews® Initial Posting: June 26, 2000; Last Update: February 2, 2017.
- Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009 November 21; 15(43): 5397-5408
- Amos C, McGarrity T et Wei Ch. Syndrome de Peutz Jeghers. Orphanet. Dernière mise à jour : Décembre 2013
- Churton T. Multiple aneurysm of pulmonary artery. *BMJ*. 1897;1:1223.
- Milosevic D, Deslée G, Vallerand H, Bouquigny GF, Lebagry F. Les fistules artério-veineuses pulmonaires au cours de la maladie de Rendu- Osler-Weber. *La Lettre du Pneumologue / N° 2 / avril 2000*.
- O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, Parambil J, Heald B, Eng C, Church J *et al*. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55:886-92
- Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008;115(9):1108-1115
- Cartin-Ceba R, Swanson K, Krowka M. Pulmonary Arteriovenous Malformations. *CHEST* 2013; 144(3):1033-104
- Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J*. 2002;78(918):191-197
- Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, Dupuis P, Duhamel A, Remy J. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. *Radiology*. 2006; 239(2): 576-585.
- Shovlin CL, Wilmshurst P, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary aspects of HHT. *Eur Respir Monogr* 2011;54:218-245
- Howard LS, Santhirapala V, Murphy K, Mukherjee B, Busbridge M, Tighe HC, *et al*. Cardiopulmonary exercise testing demonstrates maintenance of exercise capacity in patients with hypoxemia and pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2014;146:709-718.
- Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA *et al*. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary embolism/deep venous thrombosis in replicate cohorts of patients. *Thorax*. 2012 Apr;67(4):328-33
- Chinet T. How to follow-up patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia and suspected pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J* 2016; 47: 1618-1621
- Hanneman K, Faughnan ME, Prabhudesai V. Cumulative radiation dose in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonaryarteriovenous malformations. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65:135-140.
- Hosman AE, Devlin HL, Silva BM, Shovlin CL. Specific cancer rates may differ in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia compared to controls. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:195.
- Zukotynski K, Chan RP, Chow C-M, Cohen JH, Faughnan ME. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest* 2007; 132: 18-23.
- Santhirapala V, Chamali B, McKernan H, Tighe C, Williams L, Springett J *et al*. Orthodeoxia and postural orthostatic tachycardia in patients with pulmonary arteriovenous malformations: a prospective 8-year series *Thorax* 2014;69:1046-1047.
- Carpenter S, Josepovici J, Latino G, Ratjen F. Positional oximetry to screen for pulmonary arteriovenous malformations in HHT. *Thorax* 2014; 69:104
- Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009 November 21; 15(43): 5397-5408.
- McGarrity T, Amos Ch, et Baker M. Syndrome de Peutz Jeghers. GeneReviews Initial Posting: February 23, 2001; Last Update: July 14, 2016.
- Tomas C, Soyer Ph, Dohan A, Dray X, Boudiaf, M, Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21;20 (31): 10864-75.
- Riegert-Johnson D, Boardman L, Hefferon T, Wong L, Spurck L, Boardman L. *Cancer Syndromes*. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology 2009-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1826/>

AFFILIATIONS

- 1 Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Mouscron
- 2 Gastro-entérologie, AZ Delta Roeselare-Menen
- 3 Cardiologie pédiatrique, Cliniques Saint-Luc (UCL), Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. PRISCILA JIJÓN

Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Mouscron.
Avenue de Fécamp 49,
7700 Mouscron
p.jjon@chmouscron.be
0032/56858976



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40
www.cremerconsulting.com

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)