

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Sarah CHASTANET

Né(e) le 23/09/1991 à PERIGUEUX (24)

Effets des bêta-bloquants sur les malformations
artério-veineuses extra crâniennes : étude
rétrospective

Effects of beta-blockers on extracranial
arteriovenous malformations : a retrospective study

Présentée et soutenue publiquement le **19 juin 2020** devant un jury composé de :

Président :

Professeur Boris LAURE, Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, Faculté de Médecine –
CHRU Tours

Membres :

Professeur Denis HERBRETEAU, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine –
CHRU Tours

Professeur Annabel MARUANI, Dermatologie-Vénérologie, Faculté de Médecine – CHRU
Tours

Docteur Aline JOLY, Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, PH – CHRU Tours

Docteur Florent SURY, Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, Centre Médico
Chirurgical de Touraine –Tours

Résumé :

Introduction : les malformations artério-veineuses (MAV) sont des anomalies vasculaires faisant communiquer de façon pathologique des artères et des veines via un réseau vasculaire anormal créant dès lors un shunt artérioveineux. Ce réseau vasculaire anormal est appelé nidus.

Cette pathologie est rare mais sa sévérité potentielle en fait une priorité. Le but de notre étude est d'étudier l'efficacité des bêta-bloquants dans le traitement des MAV extracrâniennes.

Matériel et méthode : étude rétrospective incluant tous les patients porteurs d'une MAV extracrânienne, cutanée et traités par bêta-bloquants pour cette anomalie entre janvier 2012 et mai 2020. Nous avons exclu les patients ne souhaitant pas participer à l'étude, les mineurs, ceux n'étant pas suivis au CHRU de Tours et ceux traités par bêta-bloquants pour une autre indication. Le critère principal de jugement était l'efficacité du traitement jugée par le patient sur une échelle de -100 (néfaste) à +100 (extrêmement efficace).

Résultats : sept patients ont été inclus avec un âge médian de 55 ans. Le traitement a été jugé efficace par les patients à +39 ($p=0,032$) avec une durée médiane de traitement de 14 mois. Il a permis de diminuer la gêne globale ressentie par le patient passant de 5/10 avant traitement à 3,3/10 pendant le traitement. Ils ont également jugé que le traitement diminuait les saignements, les douleurs, la pulsatilité et le volume de leur MAV. Dans les 4 cas possédant des imageries pré et post traitement, il a été observée une stabilité du volume de la MAV. Des effets secondaires aux bêta-bloquants sont survenus chez 6 patients mais n'ont entraîné l'arrêt du traitement que dans un cas.

Conclusion : les bêta-bloquants semblent être efficaces pour stopper l'évolutivité des MAV et diminuer les symptômes chez des patients en impasse thérapeutique ou dans des cas ne nécessitant pas de traitement plus invasif. Il ne s'agit pas d'un traitement curatif mais suspensif de l'évolution des MAV.

Mots clés : Propanolol, malformation artério-veineuse, bêta-bloquants.

Abstract :

Introduction : arteriovenous malformations (AVM) are composed of malformed thick-walled arteries, veins, and capillaries, with direct arteriovenous communications via an abnormal vascular network, thereby creating an arteriovenous shunt. This abnormal vascular network is called a nidus. It is an uncommon pathology but her severity makes it a priority. The aim of our study was therefore to study the interest of beta-blockers in the treatment of extracranial AVM.

Material and method : retrospective study including all patients with extracranial AVM and treated with beta-blockers for this anomaly between January 2012 and May 2020. We excluded patients not wishing to participate in the study, minors, those not being followed at the CHRU in Tours and those treated with beta-blockers for another indication. The primary study endpoint was the efficacy of the treatment, according to the patient on a scale of -100 (harmful treatment) to +100 (high efficacy of the treatment).

Results : seven patients was included with a median age of 55 years. The treatment was effective with an overall efficacy judged by patients at +39 ($p = 0.032$) with an median treatment duration of 14 month. It reduced the overall inconvenience felt by the patient from 5/10 before treatment to 3,3/10 during treatment. They also found that the treatment reduced bleeding, pain, pulsatility an the volume of their AVM. In the 4 cases with pre- and post-treatment imagery, a stable volume of AVM was observed. The side effects of beta-blockers occurred in 6 patients but only resulted in the discontinuation of treatment in one case.

Conclusion: beta-blockers seem to be effective to stop the evolution of AVMs and reducing symptoms in the case of patients with a therapeutic impasse or in cases that do not require more invasive treatment. It is not a curative but suspensive treatment of the development of AVM.

Key words : Propanolol, arteriovenous malformation, beta-blockers.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSEESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD –
P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P.
CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI –
P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y.
LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D.
SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie || CAILLE Agnès | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes
chers condisciples

et selon la tradition d'Hippocrate,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur

et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira

les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le
crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants

l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre

et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Boris LAURE, merci pour l'honneur et le plaisir que vous me faites en présidant ce jury. Merci pour l'encadrement et la rigueur dont vous faites preuve en tant que chef de service.

A Madame la Professeur Annabel MARUANI, merci de me faire l'honneur de juger ce travail, et d'avoir été à l'origine de son sujet. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Denis HERBRETEAU : merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury, recevez mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Florent SURY : merci de m'avoir redonné confiance en moi à un moment où j'en avais cruellement besoin. Ces six mois avec vous auront été un plaisir au quotidien. Vos conseils tant humainement que professionnellement me reviennent souvent à l'esprit, vous avez marqué ma formation et je vous en remercie. Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury aujourd'hui, de la générosité et sincérité dont vous avez fait preuve avec moi.

A Madame le Docteur Aline JOLY : merci d'avoir dirigé ce travail, de m'avoir accordé ton temps sans compter, de m'avoir soutenue tout au long de sa réalisation et d'avoir guidé ma réflexion par tes conseils judicieux.

A ma famille :

A mes parents : « ma réussite » c'est avant tout la votre. Sans votre soutien et votre foi en moi à toute épreuve on ne serait pas tous réunis aujourd'hui. Vous avez toujours tout mis en oeuvre pour que je puisse atteindre mes rêves et c'est ce que j'espère arriver à donner à mes enfants un jour. Merci pour l'amour inconditionnel que vous me portez. Je suis fière d'être votre fille.

Chou : merci à toi mon chéri de m'avoir toujours soutenue, poussée à m'améliorer, supportée parfois. A toi qui me connais par cœur. Merci de partager ma vie, d'être celui que tu es et ce que tu fais de moi. Je suis comblée de partager ma vie avec toi et j'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve tant qu'il est avec toi. Je t'aime.

A toi qui n'est plus parmi nous mais que j'aurai toujours à cœur de rendre fière...

A mes grands-parents, oncles, tantes, cousins, cousines, à ma belle-famille et tout le reste de la famille. Comme le dit le proverbe, « on ne choisit pas sa famille » mais si j'avais dû le faire je n'aurais pas fait mieux. Merci pour votre amour, votre compréhension face à tout ce temps passé loin de vous et votre soutien.

A mes amis :

Les limougeauds auprès de qui tout a commencé, parce ce que mes études de médecine auraient été bien fades si je ne les avais pas passées à vos côtés. Merci d'avoir appris, et grandi avec moi dans la bonne humeur permanente.

- Anne, « ma jumelle », parce qu'on peut passer un an sans se parler en ayant l'impression que la dernière fois c'était hier,
- Guigui, toujours présent dans les bons comme dans les meilleurs moments, merci pour ton humour et ta bienveillance envers nous tous,
- Armonie je ne parlerai pas de ton style qui a je pense été cité dans toutes les thèses déjà, mais plutôt de la joie de t'avoir retrouvée après un an d'éloignement,
- Adrien, parce qu'une soirée sans essayer de te faire boire de l'alcool n'est pas une vraie soirée,
- Adeline à toi qui aura toujours la faculté de nous faire sourire et aux moments partagés à ne rien comprendre à ce que raconte le reste du groupe tout en faisant bonne figure toutes les deux ...
- Etienne, merci de m'avoir laissé ta place et avoir ainsi pu être la 5e joueuse de tarot, ce sans quoi cette amitié avec vous tous n'aurait jamais commencé.

Gauthier, Sego, Quitterie, à tous mes co-internes Tourangeaux. Merci d'avoir su être là pour m'épauler dans les bons moments comme dans les moins bons. A mon tour d'être la chef maintenant !

Julie, merci d'avoir eu la patience de me laisser opérer et pour ta gentillesse.

Quentin, tes pulls, ton équilibre alimentaire et ton sourire auront marqué notre semestre et le début de notre amitié avec vous deux !

Abir, mon amie. Merci pour ces deux ans partagés avec toi dans le service. Nos blagues à tes dépends (à Benji et à moi) n'auraient pas eu autant de soleil sans toi. Bien plus qu'une co-interne j'ai trouvé en toi une véritable amie.

Steven et Benji mes amis depuis mes premiers jours d'internat. Merci pour toutes ces soirées passées ensemble et à venir à écouter vos blagues !

Agathe et Diminou : mon trinôme. Je suis heureuse qu'on se soit trouvés tous les trois et d'avancer avec vous deux. L'internat m'aura paru plus facile et plus pétillant à vos côtés. Agathe garde ta folie et tout ce que tu es qui te rend unique. Diminou je ne comprends toujours pas comment tu arrives à nous supporter toutes les deux, rien que pour ça merci!

Fanny-Laure, merci d'avoir été là. Nos soirées top chef avec le menu qui les accompagnait me manquent !

France, Manon, David merci pour votre amitié et les bons moments à venir.

Chrichri et Nathou, mes amis. Merci d'avoir pris le temps de m'épauler et pour les moments passés ensemble.

Aux Nantais avec lesquels on aura partagé un semestre si particulier. Merci pour le grain de folie que vous avez tous su mettre dans ce semestre. Tant chirurgicalement, qu'humainement, je repars avec plein de beaux souvenirs dans la tête.

A tous ceux qui ont participé à ma formation :

A Monsieur le Professeur Dominique Goga : merci cher Maître pour votre enseignement. Vous avez fait preuve d'une grande rigueur qui à posteriori m'a aidé à avancer et à progresser.

A Madame le Docteur Béatrice Bonin Goga : merci de m'avoir fait aimer la chirurgie pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Pierre Corre : merci de la pédagogie et de la patience dont vous avez fait preuve à mon égard. Ces six mois et des poussières auront été riches en enseignements et en partage.

A Arnaud Paré, merci pour ton enseignement.

A mes copin(e)s ibodes et aux retraitées, merci pour tout ce que vous m'avez et continuez de m'apporter au quotidien. Vous avez participé pleinement à ma formation parce que je le répète on a de la chance à Tours de vous avoir. Votre bonne humeur et votre enthousiasme permanents sont un bonheur.

A toute l'équipe de stomato de feu le premier étage, merci les filles et merci Christophe pour ce que vous avez su m'enseigner humainement et pour votre bonne humeur et solidarité à toute épreuve.

Infirmières de consultation, merci les filles vous rendez la pire journée de la semaine agréable ! Vous êtes une super équipe continuez à prendre bien soin de vos petits internes (et chefs aussi à partir de novembre) !

Merci aux secrétaires, aux infirmières à au reste du personnel paramédical du service de maxillo et de tous les autres services où j'ai eu la joie de travailler pendant ces six années.

Et merci à tous ceux que je n'ai pas cités mais qui auront de loin ou de près participé à ce vaste projet qui a consisté à faire de moi un chirurgien...

Table des matières :

Introduction	15
---------------------	-----------

Matériel et méthode	18
----------------------------	-----------

Résultats	20
------------------	-----------

Discussion	23
-------------------	-----------

Conclusion	26
-------------------	-----------

Bibliographie	27
----------------------	-----------

Annexes :

• <i>Tableau 1</i>	29
• <i>Tableau 2</i>	30
• <i>Figure 1</i>	31
• <i>Figure 2</i>	32
• <i>Figure 3</i>	33
• <i>Feuille de recueil de données</i>	34
• <i>Questionnaire patient</i>	35

Introduction :

Arteriovenous malformations (AVMs) are rare congenital anomalies due to an abnormal vascular development during embryogenesis. AVMs are high-flow vascular malformations composed of malformed thick-walled arteries, veins, and capillaries, with direct arteriovenous shunting ¹. This abnormal network constitutes the nidus. Extracranial AVMs are the less frequent vascular malformations (VMs) as they represent 5-10% of them ². They might occur anywhere in the body, but affect most commonly the head and neck (47,4%) and the extremities (28,5%) ³.

Extracranial AVMs can be asymptomatic, or cause intensive pain, disfigurement and poor quality of life. Four severity stages are described, according to the Schrobinger classification. Because of intensive flow, AVMs can lead to severe bleeding, heart failure, life-threatening (staging 4).

Although present at birth, AVMs are commonly clinically asymptomatic until later in life. They may naturally grow up thanks to hormonal swings during puberty and pregnancy and may destroy anatomical structure. AVMs do not spontaneously regress. Diagnosis is suggested by physical examination, and involves for confirmation a combination of vascular imaging studies such as Doppler ultrasound, computerized axial tomography, magnetic resonance angiography, arteriography, or histological examination in case surgical excision is performed ³.

Pathogenesis of AVMs is not fully understood. AVMs may be sporadic or involved in syndromes such as the PTEN hamartoma tumor syndrome, the capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM), hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Parkes-Weber syndrome ³. Genetic studies of this syndromes found different mutations, such as germinal mutations of *RASA1* gene in CM-AVM and Parkes-Weber syndrome, of *ENG*, *ACVRL1* and *SMAD4* genes in HHT ³. In sporadic AVMs, several post-zygotic variants in 4 genes of RAS/MAPK pathway (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *MAP2K1*) were found ^{4, 5}. This pathway is also commonly activated in cancers.

Because of similar mutations found in cancers and AVMs, targeted therapies against angiogenesis and proliferative properties have been used. Mammalian target of rapamycin (MTOR) inhibitors, such as sirolimus are increasingly used for treating VMs ⁶. It was shown to be efficient with low rate of side effects in certain types of VMs, especially lymphatic

VMs. However, sirolimus showed disappointing results in extracranial AVMs ⁷. Other targeted therapies against vascular endothelial growth factor (VEGF), such as bevacizumab, have also been used for treating AVMs, in order to reduce bleeding, tumor growth and angiogenesis, with promising results on mouse models with intracranial AVMs ⁸ and in patients with HHT syndrome ⁹. In fact, an abnormal expression of the metalloproteinase matrix and tissue inhibitors of metalloproteinase have been found in cerebral arteriovenous malformations ^{10, 11}. This could therefore constitute a target in the treatment of AVM.

Despite knowledge of the genetic basis of extracranial AVMs, therapeutic options are limited and multidisciplinary management remains challenging. When possible, the best curative treatment associates embolization and complete surgical resection. In case of embolization only or of partial resection, the rate of growth flares is high (estimated at 50% in case of surgery +/- embolization and 80% in case of embolization alone) ¹². Other treatments were tested (for example radiotherapy) but were withdrawn because of no significant positive results or important side effects. Drastic evolution leading to death might occur in case of unmanageable 4 stage-extracranial AVMs.

Propranolol is a non-selective beta-adrenergic blocker, which currently constitutes the first-line treatment for complicated infantile hemangiomas ^{13, 14}. This treatment is also used for arterial hyperpressure, tachycardia, migraine headaches, tremors and in prophylaxis of stress angina attack. Its effectiveness is based on its cardiotropic and negative inotropic effect ¹⁵. Propranolol has the properties to block multiple fundamental biologic processes underlying the progression of tumors, including the inhibition of cell proliferation, migration, invasion, resistance to programmed cell death, and tumor angiogenesis. This treatment also induces inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF). Although propranolol was shown to be efficient in infantile hemangiomas, its vasoconstrictor, antiangiogenic, pro apoptotic effects, and its inotropic properties leading to a decrease in arterial pressure could be interesting in AVMs. The goal would not be a decrease of the AVM but stabilization.

Because propranolol is a non-selected beta-adrenergic blocker with passage of the blood-brain barrier, side effects could be reported (bradycardia, Raynaud syndrome, muscular fatigue, aggravation of pre-existing asthma or obstructive pulmonary disease, hypoglycemia for diabetic patients...) ¹⁶.

In the literature, two cases of extracranial AVMs were reported with propranolol treatment ^{17, 18}. The first case was a 19-year-old woman with diagnosis of an AVM presenting as a large patch and right lower limb hypertrophy ¹⁷. After five months, it was observed a

decrease in lower limb hypertrophy that recurred after propranolol discontinuation. The second case was a 23-year-old woman with an AVM of lower lip ¹⁸. A surgery was initially performed with a recurrence of the lesion. Treatment with propranolol was instituted with success in order to stop progression of the lesion.

In this study, we aimed to investigate the efficacy and tolerance of systemic beta-blockers in extracranial AVMs.

Methods :

Setting and design

We conducted a retrospective monocentric study at the Hospital Center of Tours, which is a Reference Center for Vascular Malformations (MAGEC-Tours), between 2012 and May 2020.

Patients

Inclusion criteria were: patients with a radiologically confirmed extracranial AVM; which had been treated with a systemic beta-blocker. Exclusion criteria were: patients whose diagnosis was not confirmed radiologically; intracerebral AVMs; patients treated with beta-blockers for another indication than their AVM; patients who were not followed at the hospital center of Tours and those who did not give consent for collecting data.

This study protocol was approved by the Ethical Committee of the University Hospital Center of Tours. An information and non-opposition form were given to the patients during the consultation in accordance with our institutional ethical standards.

Study protocol

All data on patients with AVM were extracted from this file and each medical records were analysed to identify patients who were treated with beta-blocker.

Data collection and outcomes

We collected demographic data on their medical records (age, sex, history of the disease), the criteria concerning the AVM of the patient (syndromic or not, genetic mutation or not, family history of AVM, localization of AVM, age at diagnosis, treatments previously performed, imaging performed, Schobinger staging, possible factors triggering AVM).

We also collected all the information on beta-blockers: indication for treatment, name of treatment, attack dose, maximum dose reached, average dose, duration of treatment, side effects and the eventual reason for stopping. This information was collected from the medical history and during a follow-up consultation for their AVM or by telephone if they were unable to go to the consultation.

The primary study endpoint was the global effectiveness of the treatment on the AVM according to the patient, self-assessed on a -100 to +100 numeric scale (-100 being a harmful treatment, 0 being the stability of the symptoms and +100 being a high efficacy of the treatment). We considered that >0 was a positive effect.

The secondary endpoints were:

- Self-assessed effects on symptoms linked to the AVM on a numeric scale ranging from -100 to +100 (-100 being a strong worsening of symptoms, 0 being the stability of symptoms and +100 being a strong improvement in symptoms). Effectiveness in terms of pain, bleeding, size and flow were evaluated.
- The overall inconvenience including that caused by the AVM and by side effects of the treatment. We evaluated the overall inconvenience perceived before and during treatment by the patient as a secondary endpoint, evaluated by a self-evaluation scale ranging from 0 to 10 (0 being the total absence of inconvenience and 10 being a maximum inconvenience).
- The radiological volume of AVM when radiological imaging was performed before and after introduction of beta blockers. All of the radiological imaging were analyzed by a radiologist specialized in this field. The images were compared in terms of volume in pre and per treatment.

All these criterias were evaluated before, during and after treatment if it had been discontinued.

Statistical analyses

Descriptive data were expressed by medians and interquartile intervals for quantitative data, and percentages for qualitative data. Statistical analyzes were performed on Excel. For the statistical analysis to compare the effectiveness of the treatment (before and after beta-blockers), we used a Student t test. A p value $< 0,05$ was considered statistically significant.

Results :

General characteristics

A total of 12 patients were eligible for our study and seven were enrolled. One patient was excluded because she was not treated at the Hospital Center of Tours and consulted only once for urgent embolization. One patient was excluded because she already was treated with beta blocker for migraine before diagnosis of AVM, another one because of tremors (in a context of asymptomatic AVM). Two patients refused to participate.

Our study involved five men and two women with an median age of 55 years and an IC [40-56]. The median age of discovery of AVM was 17 years and an IC [0-40]. The body distribution of AVM was variable (table 1). No patient had a family history of AVM or a syndromic form of AVM, none had a genetic study. In four cases, beta-blockers represented the first treatment undertaken to treat their AVM, the other patients had been treated by embolization, radiotherapy, sclerotherapy, ligation and surgery.

Treatment by beta-blocker was started because AVM progressed slowly, that did not justify a more invasive treatment, or other treatments were not possible due to the anatomical location of the AVM (risk of embolization or disfigurement with surgery) (table 2). The median duration of treatment was 14 months ranging from 10 months to 37 months with treatment still ongoing in 3 patients.

Five patients were treated with propranolol and two with atenolol. The initial posology ranged between 40 and 60 mg per day for propranolol et 25 to 50 mg for atenolol. The dose was then increased by 20 mg every 15 days to 80 mg for propranolol depending on the patient's tolerance. The dose of atenolol was not increased (25 mg for one patient et 50 mg for the other one).

Efficacy (figure 1)

Beta-blocker treatment was significantly effective with an overall improvement of self-assessed efficacy improving on average by +39 ($p = 0.032$). The treatment was considered successful in five cases. One patient in whom treatment was not effective had asymptomatic AVM with treatment initiated in order to stop a low grade growth of AVM. One patient presented cough.

As regards secondary endpoints (figure 2), the effectiveness of treatment on pain was not significant and evaluated on average at +6,4/100 ($p = 0.17$). But the AVM was painful before treatment only in two patients. The result was not significant, but effectiveness in terms of pain was found in all patients who suffered of pain before treatment.

The AVM caused bleeding in a single patient who estimated the treatment to be effective at +100 (because treatment stopped totally bleedings in his case) and the others had no bleeding therefore the average effectiveness was judged to be +14,3 ($p = 0.35$).

On average, the patients judged that the treatment was effective at + 21.4/100 ($p = 0.095$) in terms of size of AVM. 4 patients observed a decrease in the volume of their AVM and the others never saw any change.

4 patients had a decrease in blood flow of their AVM with an efficiency judged to improve by +31.4/100 on average ($p = 0.09$). The AVM was not pulsatile in two of them and there is no change for one patient who was treated by propranolol after embolization and curative surgery.

We had pre- and per-treatment radiological imaging for four patients (an MRI examination in one case and arteriography in the other three cases). After radiological measurement, no difference was found in the imagery concerning the size and flow at the level of the AVMs examined in 4 cases.

Side effects

The side effects of the treatment were bradycardia, Raynaud's syndrome, tiredness, reduced libido and increased sensitivity to cold (table 2). These side effects were encountered in 6 patients about 85% of the population. These side effects resulted in the discontinuation of treatment in a patient who complained of a cough with normal all paraclinical examination.

The self-assessed inconvenience of the treatment reduced from 5/10 on average to 3,3/10 ($p = 0.10$) during treatment. The inconvenience included that caused by AVM and that caused by having lifelong treatment and side effects induced by beta blockers. Four patients had an improvement in their overall inconvenience, one had a worsening due to the side effects caused by the treatment. Two patients were not bothered by their AVM. We also remarked a recurrence of the global inconvenience after treatment was stopped. Indeed 4 patients stopped the treatment, one because of the anxiety to have a lifelong treatment, one because he had no symptomatology caused by the AVM, two because an embolization was performed. In these cases, the overall inconvenience was 5.25 during treatment and 7.75 when

stopped. Stability of inconvenience was observed in two cases and inconvenience recurrence in two patients which had stopped treatment. Patients complained of a resurgence of bleeding in one case on four, and of an increasing size of AVM in two cases.

Discussion :

Key results

Our study showed, on 7 patients, that beta-blockers (propranolol and atenolol) was associated with no progression of the extracranial AVM on a median duration of 14 months, and decrease in symptoms. However, no reduction of the volume of the AVM was observed in the four cases where pre- and post-treatment imaging was available. Sides effects occurred in 6 cases but resulted in treatment discontinuation in one case.

Interpretation

The pathogenesis of AVMs is not fully understood and it is therefore difficult to explain exactly how beta blockers are effective. However, we can suppose several mechanisms to explain their effectiveness to treat AVMs. Because of their β -blocking effect them lead to non-selective vasoconstriction of the vascular structures and consequently decrease the flow within the nidus, thus reducing the symptoms (redness, pain, pulsatility, volume). This could explain why the effects of the treatment are reversible when the treatment is stopped with at least partial recurrence of the symptoms when stopped.

They also have an antiangiogenic effect by decreasing the production of growth factors such as VEGF and the promoter activity of Endoglin and ALK1 ¹⁹ a function partially dependent on this protein. They also have an effect in endothelial cell lines, decreasing tubulogenesis and the migration resulting in apoptosis of the capillary endothelial cells ^{15, 20}. A profibrinolytic effect of propranolol has also been reported in vitro on HHT and could also explain a decrease of pain and vascular remodeling within AVMs caused by thromboses.

Side effects

The side effects were numerous (85% compared to 62% in pediatric population treated by propranolol for hemangioma ²¹) but not serious. They are similar to those described in the literature ²² and only led to premature discontinuation of treatment in one patient. They are for the most part the result of mode of action of the treatment which is a beta-blocker and therefore acts on the cardiac frequency causing a bradycardia, caused vasodilation thus causing hypotension and pulmonary disorders because of bronchospasm ¹⁶. The target

population for this treatment should therefore not present general contraindications to beta-blockers.

The indication for treatment should however be weighed. In our study, two patients stopped treatment early due to the stress and anxiety of having treatment for life. One of the two preferred to be treated by embolization, more invasive but whose effects can sometimes be definitive if successful.

As compared to literature

According to our study, this treatment appears to be an adjuvant treatment to embolization and surgery and could help to prevent recurrence. Indeed in review of series of AVMs patients, Lu et al ¹² showed in their series review comprising 272 cases, an approximately 57% recurrence rate within 1 year after surgical resection (with or without embolization) and an 86 % 1 year recurrence rate with embolization alone. This rapid recurrence shows the therapeutic impasse in which we can find ourselves with a rapid recurrence of the disease despite sometimes very invasive treatments ¹². Treatment with beta-blockers could be initiated before embolization and surgery and stopped after in order to prevent early recurrence following neoangiogenesis. It would therefore be interesting to perform a study in this purpose with a treatment by beta-blockers to supervise the events that can lead to a resurgence of AVM (surgery, embolization, arteriography, hormonal changes for example). It was also successfully used as a palliative treatment in one case ²³.

It can also be used for the first-line treatment to treat patients with minor symptoms to prevent the growth of AVM during hormonal changes for example, or as a result of trauma that is a cause of the development of AVM ³. This treatment seems to be an alternative to other antiangiogenic treatments because it is inexpensive, has few side effects with a risk benefit balance in favor of its use. In addition, we have a right perspective on the use of this treatment and its safety of use because it's an old treatment frequently employed ¹³.

To our knowledge, this is the first case series reporting subjects with extracranial AVMs treated with beta-blockers. Indeed, the two studies relating beta blocker and AVMs are case reports concerning 1 case ^{17,18}. The effects obtained were similar to those published in the literature with a reduction in the symptoms complained of by patients, particularly the volume, bleeding and the patient's inconvenience. However, our study has limits, the small number of patients, retrospective analysis and no control group. Moreover, all criteria are subjective and based on the patient's judgment, apart from the comparison of the radiological

images which could only concern half of the cases and did not reveal any significant difference.

Disclosure of interest : none

Conclusions :

Our study suggests a slight but significant efficacy on systemic beta-blockers for treating extracranial AVMs, especially on symptoms and for stabilizing the lesions. The side effects found in our study were not severe. This treatment seems to be an alternative to treat patients with a therapeutic dead end or in cases requiring stopping the evolution of the AVM but not justifying a more invasive treatment such as embolization or surgery. This treatment should not however be considered as curative but rather as a suspensive to pass a course in the disease. To affirm the interest of beta-blockers it is essential to carry out a prospective study and relating to objective judgment criteria. Perspectives now relate equally to genetic research and targeted therapies in order to be better and better targeted and specific to AVM and therefore more and more effective.

References :

- 1- McCuaig CC. Update on classification and diagnosis of vascular malformations. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):448–454.
- 2- Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol*. 2013;32(1):9–36.
- 3- Uller W, Alomari AI, Richter GT. Arteriovenous malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(4):203–207. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.07.005
- 4- Al-Olabi L, Polubothu S, Dowsett K, et al. Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest*. 2018;128(11):5185. doi:10.1172/JCI124649
- 5- Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ, et al. Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am J Hum Genet*. 2017;100(3):546–554. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.018
- 6- Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera AP, Lorette G, Maruani A. Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):448–452. doi:10.2340/00015555-2300
- 7- Gabeff R, Boccara O, Soupre V, et al. Efficacy and Tolerance of Sirolimus (Rapamycin) for Extracranial Arteriovenous Malformations in Children and Adults. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(12):1105–1109. doi:10.2340/00015555-3273
- 8- Walker EJ, Su H, Shen F, et al. Bevacizumab attenuates VEGF-induced angiogenesis and vascular malformations in the adult mouse brain [published correction appears in *Stroke*. 2013 Mar;44(3):e21. Amend, Gregory [added]]. *Stroke*. 2012;43(7):1925–1930. doi:10.1161/STROKEAHA.111.6479829-
Buscarini E, Botella LM, Geithoff U, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):28. Published 2019 Feb 4. doi:10.1186/s13023-018-0982-4
- 10- Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, et al. Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2003;34(4):925–931. doi:10.1161/01.STR.0000061888.71524.DF
- 11- Wei T, Zhang H, Cetin N, et al. Elevated Expression of Matrix Metalloproteinase-9 not Matrix Metalloproteinase-2 Contributes to Progression of Extracranial Arteriovenous Malformation. *Sci Rep*. 2016;6:24378. Published 2016 Apr 14. doi:10.1038/srep24378
- 12- Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1185–1194. doi:10.1097/PRS.0b013e3181d18070
- 13- Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735–746. doi:10.1056/NEJMoa1404710

- 14- Novoa M, Baselga E, Beltran S, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD006545. Published 2018 Apr 18. doi: 10.1002/14651858.CD006545.pub3
- 15- Albiñana V, Recio-Poveda L, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella LM. Propranolol as antiangiogenic candidate for the therapy of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost*. 2012;108(1):41–53. doi:10.1160/TH11-11-0809
- 16- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128–140. doi:10.1542/peds.2012-169117- Lu J, Anvari R, Wang J, et al. Propranolol as a potentially novel treatment of arteriovenous malformations. *JAAD Case Rep*. 2018;4(4):355–358. Published 2018 Apr 4. doi: 10.1016/j.jdc.2017.11.005
- 18- Rodríguez-Jiménez P, Uceda M, Ramirez-Bellver JL, Ruiz-Rodríguez R, Sánchez-Carpintero I. Oral propranolol as palliative treatment for a recurrent arteriovenous malformation. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13075. doi:10.1111/dth.13075
- 19 - Colletti G, Dalmonte P, Moneghini L, Ferrari D, Allevi F. Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations. *Med Hypotheses*. 2015;85(3):298–302. doi:10.1016/j.mehy.2015.05.016
- 20- Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2002;38(5):298–304. doi: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BBIAIC>2.0.CO;2
- 21- Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM, van der Vleuten CJ. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):837–843. doi:10.1111/bjd.12189
- 22- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128–140. doi:10.1542/peds.2012-1691
- 23- Kowacs PA, Werneck LC. Atenolol prophylaxis in migraine secondary to an arteriovenous malformation. *Headache*. 1996;36(10):625–627. doi:10.1046/j.1526-4610.1996.3610625.x

Table 1: characteristics of population

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Sex (M/W)	M	M	M	M	W	W	M
Age (years)	56	20	55	41	40	67	56
Location	Face/ Head	Upper limb	Face/ Head	Inferior membre	Upper limb	Face/ Head	Face/ Head
Family history of VM	No	No	Hemangi oma and AVM	No	Hemangi oma	No	No
Age at diagnosis of AVM (years)	55	18	54	40	38	65	53
Triggers of AVM	Weight gain	No	Irritation, surgery, stress	No	No	No	No
Treatments performed befor beta- blockers	Embolisa tion, radiother apy, ligation, surgery	No one	Embolisa tion, surgery	No one	No one	Surgery	No one

Table 2: characteristics of treatment by beta blocker

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Duration of treatment (months)	24	3	14	25	33	36	36
Beta-blocker used	Propanolol	Atenolol	Propanolol	Propanolol	Propanolol	Hemangi ol	Atenolol
Long term dosage (mg)	80	50	80	60	40	7	25
Treatment initiation criteria	Arterial hypertension and evolutivity	Arterial hypertension and evolutivity	Bleeding, pain and difficult embolization	Evolutivity and refusal of embolization	No therapeutic option	Post embolisation	No therapeutic option
Side effects of treatment	Decreased in libido	No one	Tiredness, frilosity, decreased in libido	Raynaud's syndrome	No one	Cough, breakdown, tiredness	Nighmar e
Treatment stopped (yes/no and reason for stopping)	No	No	Yes	No	Yes anxiety of long term treatment	Yes, side effects and	No

Figure 1: efficacy of treatment

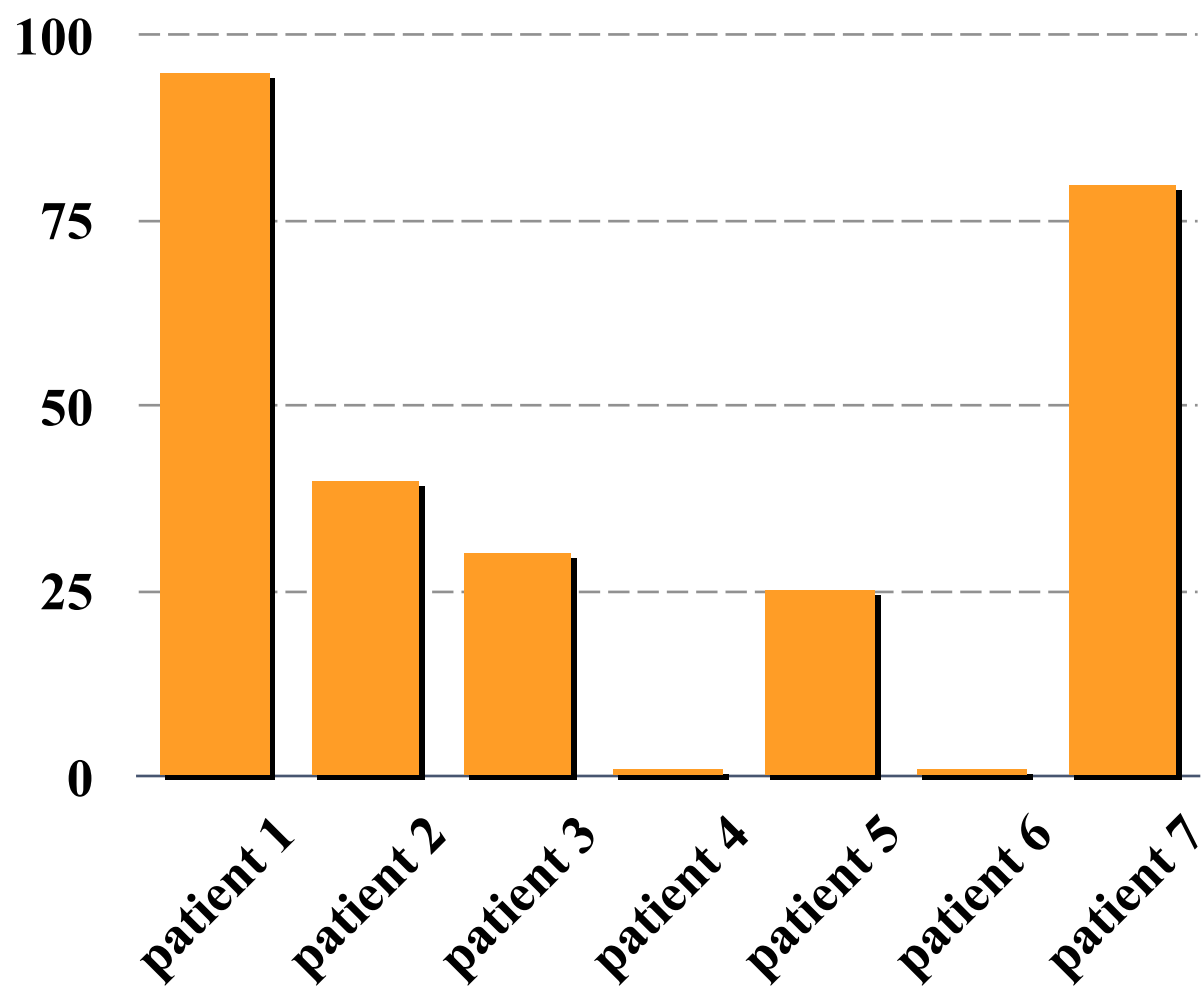


Figure 2 : efficacy on secondary endpoints

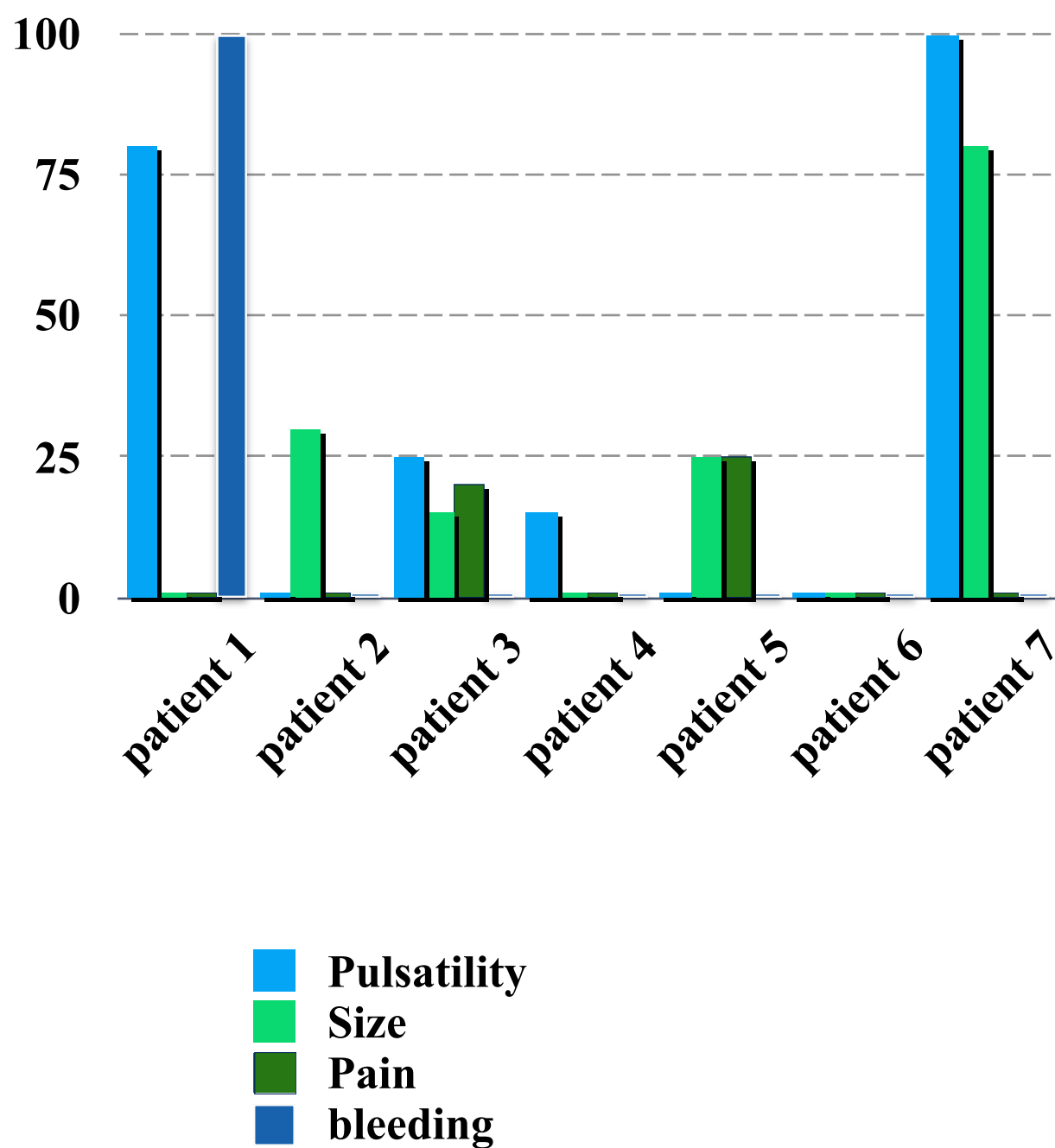
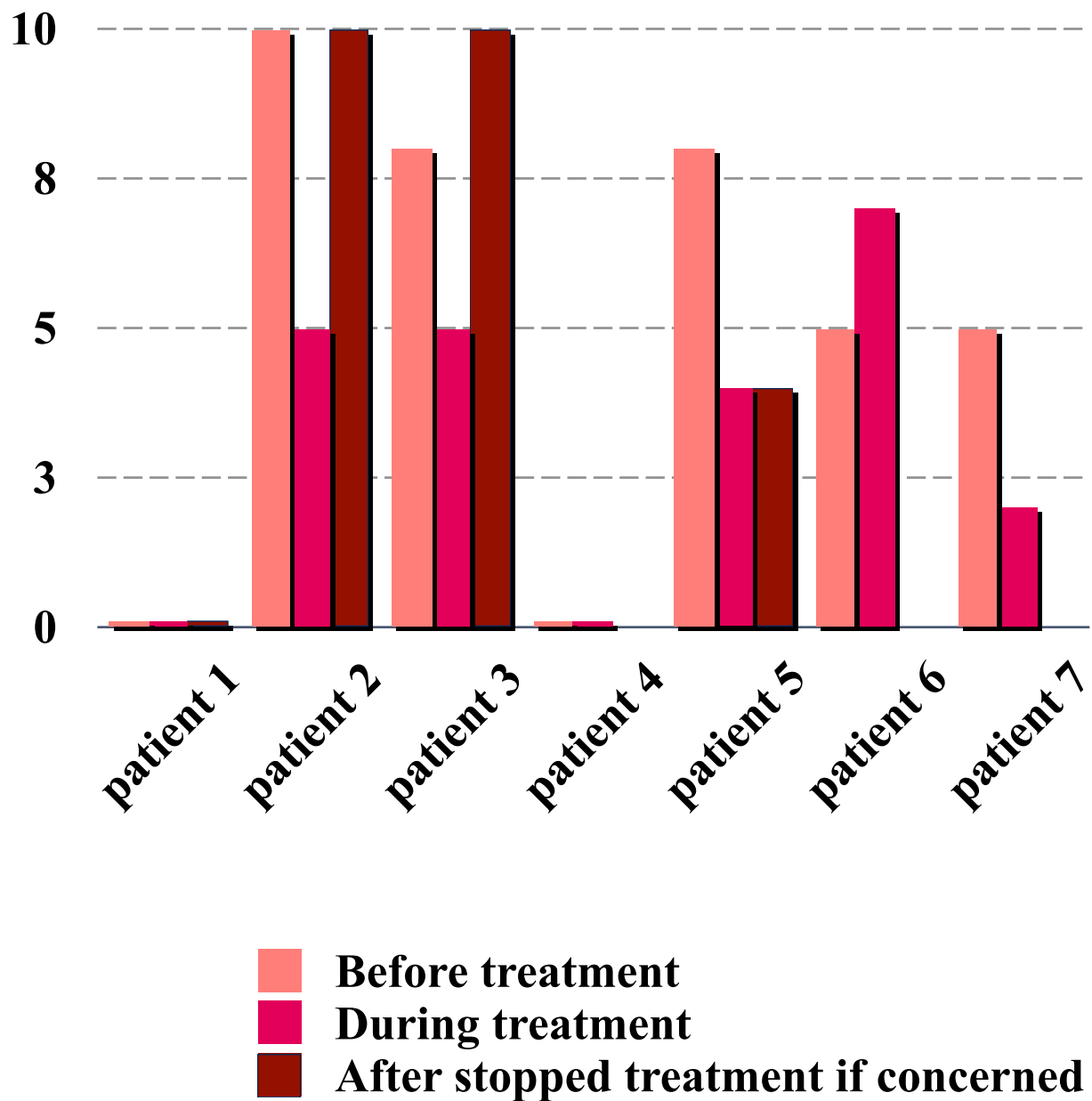


Figure 3 : global inconvenience



Fiche de recueil de données :

- Quel était l'âge du patient lors du diagnostic de la malformation artério veineuse (en années) :
- Quelle est la localisation de la malformation artério veineuse (membre supérieur, membre inférieur, tronc, tête/cou) :
- La malformation fait-elle partie d'une forme syndromique :

Si oui quel syndrome :

- Des analyses génétiques ont-elles été réalisées (recherche d'une mutation de RASA1, etc.) :
- Y a-t-il des antécédents familiaux de malformation artério veineuse ou d'autres malformations vasculaires :

Si oui lesquelles :

- Quels examens radiologiques ont été pratiqués avant le début du traitement :
- Y-a-t-il eu des traitements de la malformation avant les bêtabloquants :

Si oui lesquels :

- Le patient souffre-t-il d'hypertension artérielle :
- A quel âge le traitement par bêtabloquants a-t-il été débuté :
- A quelle dose le patient a-t-il été traité par bêtabloquants :
- Les doses ont-elles été augmentées ou diminuées :
- Schéma d'administration (nombre de comprimés et moment de la journée, matin, midi ou soir) :
- Quelle a été la durée du traitement (en mois) :

Questionnaire patient :

Concernant le traitement par bétabloquants et votre malformation artério veineuse :

- Éprouviez-vous des symptômes ayant justifié le début du traitement par bétabloquants :
- Avez-vous observé des facteurs déclenchants de poussées de malformation artério veineuse : contraception, grossesse, puberté, traumatisme... :
- Avez-vous eu des effets secondaires au traitement selon vous :

Si oui lesquels :

- Avez-vous plus précisément présenté un des effets secondaires suivants : troubles de la libido, cauchemars, céphalées, etc :

Si oui lesquels :

- Sur quels critères le traitement par bétabloquants a-t-il été introduit (embolisation impossible, chirurgie délabrante, échec thérapeutique, évolution de la malformation...) :

Evaluation de l'efficacité du traitement par bétabloquants selon vous :

- Efficacité globale du traitement jugée sur une échelle allant de – 100 et + 100 (-100 étant un traitement néfaste ; 0 étant une absence d'efficacité ; +100 efficacité complète) :
- Efficacité sur le volume (entre -100 si augmentation du volume ; 0 stabilité et +100 diminution importante du volume) :
- Efficacité sur la douleur (entre -100 si augmentation de la douleur ; 0 si stabilité de la douleur et +100 si diminution importante de la douleur) :
- Efficacité sur les saignements (allant de -100 si majoration importante des saignements, 0 pas de changement ; à +100 arrêt des saignements) :
- Y a t-il eu une cinétique d'amélioration c'est à dire en combien de temps le traitement a-t-il fait effet (décrire) :
- Avez-vous observé une décroissance du flux sanguin (pouls) entendu et palpé au niveau de la malformation (entourez la réponse exacte) : OUI NON pas de flux connu
- Le traitement a-t-il été arrêté :

Si oui pourquoi :

- Si vous avez arrêté le traitement par bétabloquants, y a-t-il eu une évolution de la malformation à l'arrêt du traitement :

- Si oui : même échelle après arrêt du traitement pour évaluer la récurrence ou non des symptômes à l'arrêt du traitement.
 - Globale (- 100 aggravation des symptômes ; 0 stabilité des symptômes ; + 100 amélioration des symptômes à l'arrêt du traitement) :
 - Sur le volume (-100 augmentation du volume de la malformation à l'arrêt du traitement ; 0 stabilité du volume à l'arrêt ; +100 diminution du volume à l'arrêt) :
 - Sur la douleur (-100 étant une aggravation de la douleur à l'arrêt du traitement ; 0 stabilité des douleurs à l'arrêt ; +100 absence de douleur à l'arrêt) :
 - Saignement (-100 réapparition ou aggravation des saignements à l'arrêt du traitement ; 0 stabilité des saignements après arrêt ; +100 pas de saignement à l'arrêt) :
 - Y a-t-il eu une cinétique d'aggravation après arrêt du traitement (décrire) :

- Quelle était la gêne globale causée par votre malformation et ses traitements sur une échelle de 0 à 10 (0 étant l'absence totale de gêne et 10 une gêne très importante) :
 - Avant traitement par béta-bloquants :
 - Pendant le traitement par béta-bloquants :
 - Après arrêt si concerné :

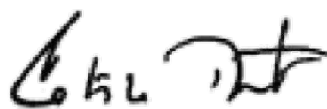
Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le



Chastanet Sarah Barbara

40 pages – 2 tableaux – 3 figures – 2 feuilles annexes

Résumé :

Introduction : les malformations artério-veineuses (MAV) sont des anomalies vasculaires faisant communiquer de façon pathologique des artères et des veines via un réseau vasculaire anormal créant dès lors un shunt artérioveineux. Ce réseau vasculaire anormal est appelé nidus.

Cette pathologie est rare mais sa sévérité potentielle en fait une priorité. Le but de notre étude est d'étudier l'efficacité des bêta-bloquants dans le traitement des MAV extracrâniennes.

Matériel et méthode : étude rétrospective incluant tous les patients porteurs d'une MAV extracrânienne, cutanée et traités par bêta-bloquants pour cette anomalie entre janvier 2012 et mai 2020. Nous avons exclu les patients ne souhaitant pas participer à l'étude, les mineurs, ceux n'étant pas suivis au CHRU de Tours et ceux traités par bêta-bloquants pour une autre indication. Le critère principal de jugement était l'efficacité du traitement jugée par le patient sur une échelle de -100 (néfaste) à +100 (extrêmement efficace).

Résultats : sept patients ont été inclus avec un âge médian de 55 ans. Le traitement a été jugé efficace par les patients à +39 ($p=0,032$) avec une durée médiane de traitement de 14 mois. Il a permis de diminuer la gêne globale ressentie par le patient passant de 5/10 avant traitement à 3,3/10 pendant le traitement. Ils ont également jugé que le traitement diminuait les saignements, les douleurs, la pulsatilité et le volume de leur MAV. Dans les 4 cas possédant des imageries pré et post traitement, il a été observée une stabilité du volume de la MAV. Des effets secondaires aux bêta-bloquants sont survenus chez 6 patients mais n'ont entraîné l'arrêt du traitement que dans un cas.

Conclusion : les bêta-bloquants semblent être efficaces pour stopper l'évolutivité des MAV et diminuer les symptômes chez des patients en impasse thérapeutique ou dans des cas ne nécessitant pas de traitement plus invasif. Il ne s'agit pas d'un traitement curatif mais suspensif de l'évolution des MAV.

Mots clés : Propranolol, malformation artério-veineuse, bêta-bloquants.

Jury :

Président du Jury : Professeur Boris LAURE

Directeur de thèse : Docteur Aline JOLY

Membres du Jury : Professeur Boris LAURE
Professeur Denis HERBRETEAU
Professeur Annabel MARUANI-RAPHAEL
Docteur Aline JOLY
Docteur Florent SURY

Date de soutenance : 19 juin 2020