

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Rendu-Osler

[Synthèse à destination du médecin traitant](#)

[Texte du PNDS](#)

[Atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler](#)

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Maladie de Rendu-Osler**

Texte du PNDS

Centre de Référence pour la maladie de Rendu-Osler de Lyon

Janvier 2018

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Définition de la maladie	6
1 Introduction.....	7
1.1 Objectifs	7
1.2 La maladie	7
2 Bilan initial	9
2.1 Objectifs	9
2.2 Professionnels impliqués	9
2.3 Bilan initial	9
2.4 Annonce du diagnostic	13
3 Prise en charge thérapeutique.....	14
3.1 Objectifs	14
3.2 Professionnels impliqués	14
3.3 Prise en charge thérapeutique	14
3.4 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie	18
4 Suivi.....	19
4.1 Objectifs	19
4.2 Professionnels impliqués	19
4.3 Suivi dans le centre national de référence ou un centre de compétence	20
Annexe 1. Liste de participants à l'actualisation du PNDS	22
Annexe 2. Coordonnées du centre national de référence, des centres de compétences et des associations de patients	24
Références bibliographiques	30

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
Amro HHT-France-	Association Maladie Rendu-Osler – Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
CHU	Centre hospitalier universitaire
ETP	Éducation thérapeutique du patient
HAS	Haute Autorité de santé
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
MAV	Malformation artério-veineuse
MAVP	Malformations artério-veineuse pulmonaire
MIP	Maximum Intensity Projection
ORL	Oto-rhino-laryngologie ou oto-rhino-laryngologiste
PAL	Phosphatases alcalines
RO	Rendu-Osler

Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de Rendu – Osler ou Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) est une maladie vasculaire héréditaire, rare mais ubiquitaire dont la fréquence est d'environ 1/6000 naissances.

Le diagnostic est clinique et repose sur l'association de 3 des 4 critères suivants (critères de Curaçao) :

- Epistaxis spontanées et répétées.
- Téliangiectasies cutanées ou muqueuses, dont les sièges de prédilection sont les lèvres, la langue et les doigts.
- Histoire familiale : l'existence d'au moins un apparenté du premier degré avec un diagnostic de maladie de Rendu-Osler en utilisant les mêmes critères.
- Existence de malformations artério-veineuses (MAV) viscérales :
 - pulmonaires,
 - hépatiques,
 - cérébrales et/ou spinales,
 - digestives

Le diagnostic moléculaire est idéalement proposé par un centre de compétence, en fonction du tableau clinique ou lorsque la mutation familiale est connue chez un sujet à risque dans le but de réaliser le dépistage des complications.

Les signes de la maladie peuvent apparaître à un âge et avec une gravité très variables dans une même famille. L'intérêt du bilan d'extension de la maladie est donc essentiellement de pouvoir **prévenir ses complications** parfois aiguës et graves, même chez des sujets jeunes qui ont très peu de signes :

- les MAV pulmonaires, même asymptomatiques, peuvent se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux, d'abcès cérébraux et d'hémoptygies ou hémothorax;
- les MAV hépatiques, d'insuffisance cardiaque à haut débit (éventuellement compliquée d'hypertension pulmonaire) de nécrose biliaire ou d'hypertension portale.
- les MAV neurologiques, d'hémorragie aiguë cérébrales ou médullaires, ou tout signe neurologique;
- et les MAV digestives, d'hémorragies chroniques ou aiguës.

Pour ces raisons, il est très important que le suivi pour la maladie de Rendu-Osler soit précoce et régulier, annuel, de préférence en consultation dans le centre national de référence ou dans un des centres de compétences (liste disponible en annexe 2).

Le médecin généraliste devra :

- Orienter le patient vers un centre de compétences pour confirmer le diagnostic.
- Assurer en coordination avec le centre de compétences la prise en charge et le suivi du patient.
- Veiller à l'application des mesures préventives (antibioprophylaxie, complications pendant la grossesse...).
- Constituer le dossier de prise en charge avec le patient pour les démarches administratives (ALD 31, transports ...).
- Proposer un soutien psychologique.
- Expliquer au patient l'obligation d'une information familiale pour les mesures préventives.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter via internet :

- le site du centre Référence (www.rendu-osler.fr)
- le site des associations: AMRO HHT-France (<http://amro-rendu-osler-hht-france.org>), le site orphanet (<http://www.orphanet.net>)
- le site de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi (<https://www.favamulti.fr>)
- le site du réseau Européen pour les maladies vasculaires rares VASCERN (<https://vascern.eu>)

Pour une revue simplifiée, les médecins peuvent consulter les articles suivants :

- Plauchu (H), Dupuis-Girod (S), « La maladie de Rendu-Osler », La revue du praticien – Médecine générale, tome 20, n°59, 20 septembre 2009.
- Dupuis-Girod (S), « Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. » – Journal of thrombosis and Hemostasis, tome 8, n°7, juillet 2010.

Définition de la maladie

Le diagnostic clinique de maladie de Rendu-Osler repose sur les critères de Curaçao qui associent :

- Les épistaxis spontanées et répétées.
- Les télangiectasies cutanées ou muqueuses, dont les sièges de prédilection sont les lèvres, la langue, les doigts, le nez.
- L'histoire familiale : l'existence d'au moins un apparenté du premier degré avec un diagnostic de maladie de Rendu-Osler en utilisant les mêmes critères.
- L'existence de malformations artério-veineuses viscérales :
 - pulmonaires,
 - hépatiques,
 - cérébrales et/ou spinales,
 - digestives

Le diagnostic clinique est :

- certain si au moins 3 critères sont présents,
- suspecté ou possible si 2 critères sont présents,
- peu probable si 1 seul critère est présent.

1 Introduction

1.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé, la prise en charge optimale et le parcours de soins de patients atteints de la maladie de Rendu-Osler de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.

Ces recommandations initiales sur la maladie de Rendu-Osler ont été élaborées en 2007 en lien avec la Haute Autorité de la Santé (HAS) selon la Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare¹ et mises à jour avec l'ensemble des centres en septembre 2017.

L'objectif principal de ces recommandations est de permettre aux professionnels de santé d'optimiser la prise en charge des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler :

- améliorer le diagnostic, sa précocité et la connaissance de la maladie de Rendu-Osler,
- dépister et prendre en charge les malformations artério veineuses viscérales potentielles afin de diminuer la morbidité,
- traiter les complications de la maladie,
- informer les patients sur l'intérêt réel des traitements préventifs des complications viscérales,
- assurer la continuité des soins en facilitant la prise en charge multidisciplinaire,
- améliorer la qualité de vie des patients.

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues et une conférence de consensus internationale (Toronto, 2006). Dans certains cas, en l'absence d'évidence dans la littérature (peu d'études randomisées pour la maladie de Rendu-Osler) permettant d'aboutir à des conclusions basées sur des preuves scientifiques dans de nombreux domaines, nous avons proposé des attitudes consensuelles fondées sur l'expérience des membres du réseau de centres de Compétences Rendu-Osler et complétées par des avis d'experts lorsque les données étaient manquantes (liste en annexe 2).

De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

Ce travail d'élaboration de recommandations a permis d'identifier des aspects méconnus de l'affection qui rendent nécessaires des protocoles de suivi prospectif sur de larges cohortes de patientes.

Il sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

1.2 La maladie

La maladie décrite par Rendu (à Paris en 1896), par Osler (à Baltimore en 1901) et par Weber (à Londres en 1907) a été rebaptisée « Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia » (HHT) par Hanes en 1909. C'est une maladie vasculaire héréditaire, rare mais ubiquitaire dont la fréquence est d'environ 1/6000 naissances. Cette pathologie de dérégulation vasculaire s'exprime dans le sens d'une « hyperangiogenèse ». Les télangiectasies cutanéomuqueuses sont responsables

¹ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340205/fr/methode-d-elaboration-des-protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

d'hémorragies nasales et digestives et les dilatations vasculaires viscérales sont responsables de shunts artério-veineux.

Le diagnostic repose sur l'association de critères cliniques de Curaçao (cf. chapitre définition de la maladie).

La mise en évidence chez un apparenté de la mutation génétique identifiée dans la famille (mutation constitutionnelle) justifie la recherche adaptée des complications viscérales.

Trois gènes responsables de la maladie de Rendu-Osler sont actuellement connus :

- l'endogline (*ENG*) qui code pour un co récepteur du TGF- β .
- le gène *ACVRL-1* code pour un des dimères du récepteur du TGF- β appelé ALK-1 dans les cellules endothéliales.
- *SMAD 4*, responsable d'un phénotype plus rare associant maladie de Rendu-Osler et polypose juvénile chronique (<4% des cas).

Les 2 premiers gènes (*ENG* et *ACVRL-1*) sont responsables à eux seuls d'environ 90 % des cas.

Les signes de la maladie peuvent apparaître à un âge et avec une gravité très variables dans une même famille.

L'intérêt du bilan d'extension de la maladie est donc essentiellement de pouvoir prévenir les complications de la maladie qui sont parfois aiguës et graves, même chez des sujets jeunes qui ont très peu de signes. Ces complications se traduisent différemment selon le type et la localisation de MAV :

- les MAV pulmonaires (MAVP), même asymptomatiques, peuvent se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux, d'abcès cérébraux et d'hémoptysie ;
- les MAV hépatiques, de nécrose biliaire ou d'insuffisance cardiaque à haut débit ; ces tableaux hépatiques sont des diagnostics différentiels de la cirrhose hépatique.
- les MAV neurologiques, d'hémorragie aiguë ;
- et les MAV digestives, d'hémorragie chronique ou aiguë.

Pour ces raisons, il est très important que le suivi pour la maladie de Rendu-Osler soit précoce et régulier. Un suivi annuel est conseillé en consultation dans le centre de référence ou dans un des centres de compétences (liste en annexe 2).

La base de données *Clinical Investigation and Research for the RenduOsler Cohort* (CIROCO) a été mise en place par le centre de référence pour aider à l'homogénéisation des pratiques.

2 Bilan initial

2.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de la maladie de Rendu-Osler.
- Annoncer le diagnostic et informer (cf. proposition en 1.4).
- Informer du caractère héréditaire et du risque de transmission de la maladie à la descendance.
- Proposer une recherche adaptée des malformations artério veineuse viscérales associées (pulmonaires, hépatiques, cérébro-spinales et digestives) en vue d'un éventuel traitement.
- Proposer un diagnostic moléculaire.
- Proposer une prise de contact avec l'association de patients (AMRO).

2.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge des patients (dépistage et traitement des pathologies associées) reposent sur une coopération multidisciplinaire entre les différents acteurs, coordonnée par le médecin spécialiste hospitalier référent du centre de compétences du réseau concerné (centres de compétences, liste en annexe 2) dans le cadre d'une consultation. Cette collaboration implique les acteurs suivants :

- le médecin coordonnateur du centre référent ;
- des médecins spécialistes (liste non exhaustive) : le médecin interniste, le cardiologue, l'ORL, le généticien clinicien, le radiologue et le radiologue interventionnel, le neuroradiologue interventionnel, le neurologue, le dermatologue, le pédiatre, le pneumologue, l'hématologue, le gynécologue obstétricien, l'anesthésiste, neurochirurgien, et l'hépto-gastro-entérologue ;
- le médecin traitant ;
- le psychologue, l'infirmier(ère) de chaque centre ;
- l'assistante sociale.

Cette prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour améliorer la qualité de vie de ces patients à tout âge et diminuer la morbidité.

2.3 Bilan initial

La prise en charge des patients atteints de maladie de Rendu-Osler doit être coordonnée régulièrement par un centre labellisé pour cette maladie. Un médecin qui évoque le diagnostic oriente le patient vers un centre de compétences labellisé pour le dépistage et la prise en charge de l'ensemble des manifestations de la maladie.

L'évaluation initiale en consultation permettra de :

- Rechercher à l'interrogatoire des signes fonctionnels : épistaxis, signes cardiaques, pulmonaires (hémoptysie, dyspnée), digestifs (diarrhées, sang dans les selles, hématomèse), hépatiques (œdème, dyspnée, douleur de l'hypochondre droit), neurologiques (céphalées, déficit moteur ou sensitif, perte de connaissance, épilepsie...) ;
- Rechercher également les antécédents d'infections sévères (abcès cérébraux, ostéites, septicémies) et de polypes ou de cancers digestifs.
- Réaliser un examen clinique complet ;
- Faire l'annonce diagnostique de la maladie ;

- Informer les patients sur l'intérêt du dépistage et programmer les examens paracliniques nécessaires pour dépister d'éventuelles malformations artério veineuses associées ;
- Informer les patients sur la transmission de la maladie et le risque pour les apparentés ;
- Informer le patient des essais thérapeutiques en cours.

1.3.1 Examen Clinique

► A l'âge pédiatrique

- Courbe de croissance : mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien.
- Auscultation pulmonaire et cardiovasculaire, recherche de cyanose, d'un hippocratisme digital, mesure de la saturation transcutanée oxygène (O₂) en position assise et couchée (orthodéoxie).
- Examen hépatique.
- Examen neurologique complet et auscultation cérébrale et spinale pour dépister d'éventuelles MAV cérébrales ou spinales.
- Examen cutané crâne et face à la recherche de dilatations veineuses.
- Informer :
 - sur le risque des complications neurologiques parfois brutales,
 - sur le risque des MAVP qui peuvent se manifester à l'âge pédiatrique.

► A l'âge adulte

- Examen clinique annuel : âge, poids, taille, pression artérielle, auscultation pulmonaire avec recherche de souffle thoracique et cardiaque et recherche de signes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, palpitations, œdèmes), de signes d'hypoxémie (cyanose, hippocratisme digital), mesure transcutanée de la saturation en oxygène (assis et couché), examen de l'abdomen avec auscultation de l'aire hépatique, examen neurologique complet.
- Examen clinique fait par un ORL, éventuellement complété d'une nasofibroscopie qui permettra d'apprécier le nombre et les localisations des lésions muqueuses.
- Eventuellement demander au patient de quantifier les épistaxis (remplissage des grilles).
- Evaluer le retentissement de l'anémie (pâleur, asthénie, nombre de transfusions de globules rouges, supplémentation en Fer).
- Information sur la prise en charge actuelle et l'intérêt des examens de dépistage des MAV associées en insistant sur l'importance d'un suivi prolongé multidisciplinaire à l'âge adulte. Apprécier la qualité de vie, le retentissement psychologique et socio-professionnel.

1.3.3 Bilan d'extension de la maladie : examens paracliniques

► A l'âge pédiatrique :

Des MAV pulmonaires

- Le dépistage de MAV pulmonaire repose sur l'échographie cardiaque de contraste, par un échographiste compétent en cardio-pédiatrie, si l'enfant est coopérant, à partir de l'âge de 5 ans.
- Si l'échographie cardiaque de contraste ne montre pas de shunt, la réalisation du scanner n'est pas recommandée sauf en cas d'éléments cliniques évocateurs.
- Si l'échographie cardiaque de contraste est en faveur d'un shunt pulmonaire, la réalisation d'un scanner thoracique à visée diagnostique **sans injection de produit de contraste** « faible dose », volumique étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) et MPR (multiplanar reformation) est recommandée.

Des anomalies vasculaires hépatiques

Il n'est pas justifié chez l'enfant et l'adolescent de proposer une échographie et un Doppler hépatique de dépistage, de manière systématique.

Des anomalies vasculaires cérébrales et spinales

Dans la mesure où des complications neurologiques précoces graves ont été décrites, il peut être proposé aux parents des enfants chez qui le diagnostic de maladie de Rendu-Osler est cliniquement certain et/ou qui sont porteurs de la mutation génétique, la réalisation d'une IRM cérébrale et spinale pour le dépistage de malformations artério-veineuses cérébrales et/ou spinales **sans anesthésie générale**, donc soit avant l'âge de 6 mois, soit après l'âge de 6 ans. Toutefois, le bénéfice de ce dépistage précoce n'a pas été démontré. Par ailleurs, des MAV cérébrales peuvent apparaître dans l'enfance alors qu'une première IRM était normale.

Des anomalies vasculaires digestives

- Il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des angiomes digestifs sans signe d'appel, car les actions préventives n'ont pas montré actuellement leur utilité.
- L'exploration digestive se justifie devant un signe d'appel : hémorragie digestive extériorisée, carence martiale et/ou anémie inexpliquée ou subitement aggravée.
- Les formes rares et particulières liées aux mutations du gène *SMAD4* associent un tableau de maladie de Rendu-Osler et de polypose juvénile et/ou prédisposition aux cancers digestifs. Dans ces cas, la surveillance de l'endoscopie digestive est recommandée tous les 2 ans à partir de l'âge de 15 ans.

► A l'âge adulte

Des anomalies vasculaires nasales

Une numération formule sanguine avec ferritinémie recherchera une anémie et une carence martiale.

Des MAV pulmonaires

- Le dépistage de MAV pulmonaires doit comporter une échographie cardiaque de contraste en première intention réalisée par un médecin expérimenté. Si cette échographie est négative, le scanner thoracique n'est pas nécessaire.
- Si l'échographie cardiaque de contraste n'est pas réalisable ou est positive ou si le patient a des signes cliniques évocateurs de MAVP, le dépistage comportera un scanner thoracique spiralé à visée diagnostique **sans injection**, « faible dose », volumique en coupe fine étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) et MPR (multiplanar reformation).

Des anomalies vasculaires hépatiques

- Selon la conférence de consensus de Lyon (2006), les recommandations internationales et les recommandations de l'EASL (2016) et en l'état actuel des connaissances le dépistage comporte en première intention une échographie et un doppler hépatique avec mesures du diamètre des vaisseaux (classification de Buscarini, cf. Annexe 3).
- La surveillance de départ, en cas d'atteinte hépatique avec retentissement clinique (dyspnée) comprend une échographie cardiaque (avec notamment une évaluation du débit cardiaque ou de l'index cardiaque et des pressions de l'artère pulmonaire).
- L'identification précise de manifestations hépatiques radiologiques particulières et des lésions focales hépatiques, en relation avec la maladie de Rendu-Osler, pourra faire appel aux techniques de scanner, de résonance magnétique nucléaire, sans et avec produits de contraste, au temps artériel systémique strict, temps portal et temps tardif.
- La biopsie hépatique est en général contre indiquée en cas d'atteinte hépatique liée à la maladie de Rendu-Osler, sauf cas particulier et après avis d'expert.
- Le dépistage peut comporter un examen biologique pour rechercher des signes de cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines) et confirmer le plus souvent l'absence de cytolyse (transaminases) et d'insuffisance hépato-cellulaire.

Des anomalies vasculaires cérébrales et spinales

- Il n'est pas recommandé systématiquement mais il peut être proposé aux patients adultes, après information, la réalisation d'une imagerie cérébrale et spinale non invasive (IRM ou

angioscanner) pour le dépistage de malformations artério-veineuses cérébrales ou médullaires.

- Il est recommandé aux femmes en âge de procréer de réaliser une angio IRM spinale avant toute première grossesse pour éliminer une volumineuse malformation artério-veineuse spinale afin de prévenir les complications à la réalisation d'une analgésie péridurale. Si cet examen est normal il n'est pas justifié de le répéter.

Des anomalies vasculaires digestives

- Il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des angiomes digestifs sans signe d'appel, car les actions préventives n'ont pas montré actuellement leur utilité.
- L'exploration digestive ne se justifie que devant un signe d'appel : hémorragie extériorisée sous forme d'hématémèse ou de méléna, ou anémie et/ou carence martiale inexplicée ou subitement aggravée.
- L'exploration digestive doit comprendre une gastroscopie et une coloscopie, et en cas de négativité peut faire discuter une vidéocapsule.
- Les formes rares et particulières liées aux mutations du gène *SMAD4* associent un tableau de maladie de Rendu-Osler et de polypose juvénile et/ou prédisposition aux cancers digestifs. Dans ces cas, la surveillance de l'endoscopie digestive est recommandée tous les 2 ans à partir de l'âge de 15 ans.

► Particularités chez la femme enceinte

Le dépistage des malformations artério-veineuses pulmonaires et neurologiques est fortement conseillé avant toute première grossesse.

Malformations artério-veineuses pulmonaires

- Si la patiente présente un retentissement clinique évoquant la présence de MAV pulmonaires susceptibles de mettre en jeu le pronostic fœtal ou maternel, un scanner thoracique low dose sera proposé.
- Les malformations artério-veineuses pulmonaires découvertes chez la femme enceinte peuvent être vaso-occluses en cours de grossesse par des équipes expérimentées et multidisciplinaires en cas de retentissement vital maternel et/ou fœtal.

Malformations artério-veineuses spinales

- Si l'angio IRM spinale n'a pas été réalisée avant la grossesse, une IRM spinale sans injection de gadolinium peut être proposée au 3ème trimestre de la grossesse pour éliminer une volumineuse malformation artério-veineuse avant l'accouchement et avant une éventuelle péridurale.

1.3.2 Etude génétique

► A l'âge pédiatrique

- Les parents atteints de la maladie de Rendu-Osler doivent être informés du risque de transmission de 50 % à chaque enfant compte tenu du mode de transmission autosomique dominant.
- De ce fait, les enfants sont considérés comme potentiellement atteints, même en l'absence de signes cliniques. Dans la mesure où le diagnostic génétique aboutit à une prise en charge adaptée et des examens de dépistage des MAV pulmonaires dont le retentissement peut être extrêmement sévère, le dépistage peut être proposé après l'âge de 5 ans après discussion et information des parents.
- Le dépistage sur sang de cordon n'est pas systématique et a pour objectif de proposer une IRM cérébrale et médullaire entre 1 et 6 mois. Toutefois, son intérêt n'a pas été démontré.

► A l'âge adulte

- La recherche d'une mutation dans les gènes *ACVRL-1* et *ENG* et *SMAD4* doit être proposée à tout patient dont le diagnostic est cliniquement certain ou possible et aux sujets apparentés à un sujet atteint chez qui la mutation familiale responsable de la maladie de Rendu-Osler a été identifiée, dans le respect des lois de bioéthique.
- Conformément à la loi, les résultats du test génétique doivent être donnés par le médecin prescripteur au patient lors d'une consultation médicale qui comprendra une information génétique adaptée.
- Une consultation avec un médecin généticien peut être proposée.
- En cas de mutation familiale trouvée chez un apparenté, la pratique d'un bilan d'extension se justifie.

2.4 Annonce du diagnostic

Elle doit être organisée par un centre spécialisé ou des structures ou des professionnels en lien avec les centres spécialisés existants. L'envoi systématique au patient et aux correspondants désignés par le patient d'un compte-rendu précisant l'information délivrée apparaît essentiel.

Au-delà de la transmission d'informations médicales, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socioprofessionnelles et environnementales du patient.

Au-delà des informations concernant directement le patient, l'annonce diagnostique doit s'accompagner d'un conseil génétique (information sur les risques des apparentés et les informations à leur transmettre, informations sur les risques pour la descendance, etc.)².

² Décret n°2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

- Traiter les manifestations hémorragiques et l'anémie.
- Traiter les malformations artério-veineuses viscérales pour éviter leurs complications.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire des patients.
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire du patient sera coordonnée par le médecin coordonnateur spécialiste de chaque centre, dans le cadre d'hospitalisation de courte durée, d'hospitalisation de jour et/ou lors de consultations :

- médecin référent (chef d'équipe) spécialiste de chaque centre,
- internistes, cardiologue, ORL, généticien clinicien, radiologue interventionnel, neuroradiologue interventionnel, pneumologue, hépato-gastro-entérologue, neurologue, pédiatre, hématologue, dermatologue,
- médecin généraliste,
- psychologue, diététicienne, infirmier(ère) (si besoin),
- assistante sociale (si besoin).

3.3 Prise en charge thérapeutique

En l'absence de données scientifiques comparatives, la stratégie thérapeutique dépend de l'expérience des équipes et il est essentiel que ces patients soient suivis et orientés, en fonction de leur état, de leurs préférences, par le centre de référence ou par un centre de compétences pour la maladie de Rendu-Osler, en collaboration avec le médecin traitant.

3.3.1 Prise en charge des épistaxis

1. Sont à éviter :
 - les tamponnements avec du matériel non résorbable
 - les cautérisations électriques ou chimiques dans la mesure où elles participent à la dévascularisation et favorisent à long terme la perforation de la cloison nasale.
 - l'intubation naso-trachéale.
2. Les mesures évitant la dessiccation muqueuse sont recommandées : systèmes humidificateurs de l'air ambiant, humidification pluriquotidienne avec du sérum physiologique, mise en place de pommade, de spray, de corps gras.

3. Les traitements médicaux de type thrombostatiques³ :
 - les agrégants plaquettaires de type etamsylate sont indiqués dans le traitement des saignements par fragilité capillaire, néanmoins aucune étude spécifique n'a été réalisée dans la maladie de Rendu-Osler.
 D'autres traitements (hors AMM) sont discutés :
 - L'acide tranexamique (anti-fibrinolytique), pour lequel un effet positif a été démontré à la posologie 1 g x3 par jour avec une diminution modérée de la durée des épistaxis.
 - L'acide aminocaproïque et les œstrogènes. L'emploi des œstrogènes est limité par l'existence de leur risque thromboembolique et ne devrait être envisagé que dans le cadre d'essais cliniques. Les gels hémostatiques avec ou sans thrombine peuvent être utilisés de manière empirique.

4. Bien que les données actuelles ne permettent pas de définir une stratégie, pour traiter les épistaxis chroniques sévères et résistantes à l'humidification et aux traitements sus-cités photo-coagulation par laser (APC, KTP, Nd-YAG, diode), plusieurs thérapeutiques peuvent être proposées :
 - Injections de colles biologiques,
 - Injections de produits sclérosants,
 - Embolisation artérielle sélective isolée ou associée aux techniques précédentes,
 - Ligatures artérielles : artères sphéno-palatines, ethmoïdales,
 - Opération de Saunders ou dermoplastie ou septodermoplastie sans ou avec greffe (cellules amniotiques, cellules de muqueuse jugale cultivées ou lambeau cutané),
 - Obstruction nasale de Young uni ou bilatérale : elle a manifestement une grande efficacité, mais ses retentissements divers, dont psychologiques, ne sont pas négligeables.

5. Les traitements chirurgicaux sont proposés en cas d'épistaxis invalidantes après avis d'un centre de compétences.

6. Les traitements anti-angiogéniques par voie intraveineuse sont actuellement proposés en cas d'épistaxis responsable d'une anémie sévère justifiant des transfusions de globules rouges répétées. Ces traitements doivent être discutés avec un centre expert.

Les traitements anti-angiogéniques en spray nasal ne sont pas utilisés du fait de l'absence d'efficacité objectivée dans 2 études randomisées.

Les traitements anti-angiogéniques par voie nasale sous muqueuse sont en cours d'évaluation et exposent au risque de perforation de cloison nasale.

7. Traitements des épistaxis aiguës

Le traitement des épistaxis prolongées dans l'urgence peut comporter :

- des techniques de compression,
- méchages avec des matériaux spongieux et résorbables embolisation bilatérale sélective ou une ligature chirurgicale des vaisseaux.

8. L'antibioprophylaxie est recommandée lors de tout geste endo-nasal, même pour des méchages d'une durée < 48h du fait du risque infectieux présenté par ces patients.

³ Pour des raisons de simplicité, les guides citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

9. Les traitements anticoagulants ou antiagrégants ne sont pas une contre-indication absolue. L'évaluation bénéfique/risque doit être discutée au cas par cas. Le risque, celui de l'aggravation des épistaxis, devra être mesuré en face des bénéfices impératifs de l'indication. L'institution de tels traitements mérite une coordination étroite des praticiens impliqués, et un avis auprès d'un centre expert.

3.3.2 Prise en charge de l'anémie

La source de la spoliation doit être identifiée et, dans la mesure du possible, un traitement spécifique de la cause de l'anémie doit être effectué (cf. traitement des épistaxis et atteintes digestives).

La supplémentation martiale est conseillée pour tous les patients qui ont des épistaxis répétées et/ou des saignements digestifs responsables d'une anémie ferriprive au long cours et/ou d'une carence martiale sans anémie. Le bilan d'une anémie ferriprive doit comporter une numération formule sanguine et un dosage de la ferritine.

Les patients ayant une intolérance au fer per os ou une anémie persistante malgré une supplémentation orale, peuvent bénéficier d'injections intraveineuses de fer dont la fréquence est à adapter en fonction de l'évolution de l'anémie et/ou de la carence martiale. Il existe de nombreuses préparations orales de fer et deux préparations intraveineuses, le Venofer® (saccharate de fer) et le Ferinject® (carboxymaltose ferrique). Malgré la très grande stabilité de ces préparations intraveineuses, des réactions allergiques sont possibles, nécessitant une administration dans une structure médicale adaptée⁴

En cas d'utilisation répétée de hautes doses de Ferinject®, une surveillance de la phosphatémie est recommandée (à compléter par un bilan phosphocalcique et un dosage de la PTH en cas d'hypophosphatémie). En effet, l'hypophosphatémie peut être à l'origine d'une pseudo-ostéomalacie.

Le déficit en fer peut-être calculé à partir de la formule suivante de Ganzoni :

Déficit en fer total [mg] = dose totale cumulée [mg] = poids corporel [kg] × (Hb cible – Hb mesurée) [g/dl] × 2,4 + réserves en fer [mg]. Les réserves en fer sont de 500 mg pour un poids corporel > 35 kg.

La dose maximale de Ferinject® est de 1000 mg par perfusion. La dose maximale de Venofer® est de 300 mg par perfusion.

Durant la grossesse, une préparation orale de fer doit être privilégiée. Le Ferinject® et le Venofer® sont contre-indiqués pendant le premier trimestre de la grossesse et ne devraient être utilisés qu'en cas d'indication stricte au cours du deuxième et du troisième trimestre.

Il est important d'évaluer la balance bénéfices-risques avec un centre expert avant la prescription de traitements antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants.

Les traitements anti-angiogéniques sont en cours d'étude. En cas d'hémorragies sévères justifiant des transfusions répétées de concentrés érythrocytaires, ces traitements peuvent être discutés avec un centre expert.

Les transfusions doivent être réalisées en accord avec les recommandations de la HAS⁵.

3.3.3 Prise en charge des fistules artério-veineuses pulmonaires

1. Tout patient porteur MAVP doit être informé :

- du risque infectieux et doit bénéficier, dans l'état actuel des connaissances, de la même antibioprophylaxie que les patients atteints d'une valvulopathie à risque élevé ;

⁴ Instruction DGOS/PF2/R3/DGS/PP2 no 2014-32 du 24 janvier 2014 relative aux modalités d'utilisation des spécialités à base de fer injectable.

⁵ Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf

- du risque d'embolie paradoxale qui contre-indique la pratique de la plongée sous-marine avec bouteille.
2. Le traitement de choix des malformations artério-veineuses pulmonaires dont le vaisseau afférent est accessible techniquement, est la vaso occlusion de l'artère afférente pendant une artériographie. Chez l'adulte, il est recommandé de réaliser cet examen sans anesthésie générale.
 3. Une antibioprophylaxie peut être réalisée par voie intra veineuse au moment de la vaso-occlusion.
 4. Les MAVP découvertes chez la femme enceinte peuvent être vasooccluses en cours de grossesse par des équipes expérimentées et multidisciplinaires en cas de retentissement vital maternel et/ou fœtal.

3.3.4 Prise en charge des MAV hépatiques

1. Ne pas oublier que le retentissement des MAV hépatiques est surtout cardiaque et donc souvent trompeur.
2. Le traitement médical sera adapté à la manifestation :
 - cardiaque (hyper-débit par shunt intra hépatique), traitement de l'insuffisance cardiaque, correction de l'anémie, prise en charge de l'arythmie,
 - hypertension portale (traitement des varices œsophagiennes, de l'ascite),
 - pseudo-biliaire d'une cholangite ischémique
3. Les mesures chirurgicales (ligature de l'artère hépatique) ou interventionnelle (embolisation de branches de l'artère hépatique) ne sont pas recommandées.
4. L'indication d'une transplantation hépatique en cas de nécrose biliaire, d'hypertension portale ou d'insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement adapté, devra faire l'objet d'une discussion au sein d'un groupe d'experts, en réunion multidisciplinaire (exception au score de MELD).
5. Les traitements anti-angiogéniques sont en cours d'étude. Le bevacizumab a montré son efficacité dans la diminution du débit cardiaque chez les patients avec un hyperdébit cardiaque avec toutefois une rechute après l'arrêt du traitement. L'âge du patient doit être attentivement étudié pour ne pas lui faire perdre une indication de greffe. Dans tous les cas, un suivi rapproché de la toxicité est nécessaire.

3.3.5 Prise en charge des MAV neurologiques

1. Le traitement des malformations artério-veineuses cérébrales et spinales doit être fait dans un centre expérimenté pour les maladies neuro-vasculaires avec service de neuroradiologie interventionnelle.
2. Différentes techniques peuvent être utilisées : intervention neuroradiologique endovasculaire, neurochirurgie et radiochirurgie (pour les MAV non hémorragiques) et seront analysées lors d'une discussion au sein d'un groupe d'experts.

3.3.6 Prise en charge des angiomes digestifs

1. Il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des télangiectasies de la muqueuse digestive sans signe d'appel, car les actions préventives n'ont pas montré actuellement leur utilité.
2. Le traitement endoscopique des télangiectasies gastro-intestinales hémorragiques utilise de préférence la coagulation au laser plasma argon. Les examens endoscopiques ne permettent en général pas de traiter l'ensemble des lésions et ne doivent pas être répétés de manière systématique.
3. Un traitement par Avastin® est en cours d'étude pour les hémorragies digestives résistantes aux traitements endoscopiques et responsables de transfusions en globules rouges répétées.

3.3.7 Prise en charge des telangectasies cutanées

Adaptée en fonction de la gêne du patient, la prise en charge peut être médicale ou même chirurgicale.

3.3.8 Autres

Il n'y a pas de contre-indications à la mise en place d'implant dentaire.

Il n'y a pas de contre-indications à l'utilisation de dispositif intra-utérin. Aucune recommandation par rapport à la prescription d'une contraception. Il n'y a pas de risque d'hémorragie gynécologique connu en lien avec la maladie de Rendu-Osler.

3.4 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'ETP débute au moment de la consultation dans le centre de compétences. La maladie est alors expliquée au patient, ainsi que son mode de transmission.

Cette ETP concerne les différents organes impliqués dans la maladie :

- Au plan ORL, il est demandé au patient de faire une humidification nasale pluriquotidienne et nocturne (sérum physiologique, pommade), et de noter les épistaxis (recueil sur les grilles d'épistaxis) afin de pouvoir évaluer l'efficacité de traitements proposés. Par ailleurs, une feuille est remise au patient afin d'éviter toute manipulation nasale (contre-indication aux intubations par voie nasale) et en cas d'épistaxis prolongée, pour que les méchages avec des mèches résorbables soient privilégiés. Concernant l'usage des anticoagulants, la contre-indication est relative et adaptée à la tolérance du patient.
- Au plan pulmonaire, les patients sont informés de l'intérêt d'une antibioprophylaxie systématique de type endocardite infectieuse en cas de soins dentaires ou de chirurgie, et de la contre-indication à la pratique de la plongée sous-marine avec bouteille.

- Au plan hépatique, la présence de MAV hépatique contre-indique tout geste invasif (ponction biopsie hépatique), sauf si celui-ci a été justifié par un centre expert.
- Au plan génétique, les patients sont informés lors de la consultation de l'obligation d'informer les autres membres de la famille qui pourraient être concernés par la maladie de Rendu-Osler.

A cet effet, un formulaire d'information qu'ils pourront transmettre aux sujets apparentés leur est remis.

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient de :

- comprendre la maladie de Rendu-Osler, les traitements qui permettent d'en éviter les complications et les précautions à prendre,
- soulager les symptômes,
- prendre en compte les résultats d'une autosurveillance des épistaxis,
- prévenir des complications évitables,
- réaliser des gestes techniques et des soins (humidification nasale, compression nasale, etc.),
- faire face aux problèmes occasionnés par la maladie,
- et impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Le cas échéant, le patient pourra être dirigé vers les maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH).⁶

Les professionnels de la santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients ([cf.](#) Annexe 2) par les centres de référence ou de compétences. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie de Rendu-Osler par le biais d'une coopération avec les patients et leurs familles, ainsi que les soignants.

4 Suivi

4.1 Objectifs

- Surveiller l'évolution de la maladie.
- Informer les patients des protocoles cliniques et thérapeutiques en cours.

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire des patients sera coordonnée par le médecin coordonnateur spécialiste de chaque centre labellisé, si possible dans le cadre d'hospitalisation de courte durée, d'hospitalisation de jour et/ou lors de consultations. Les professionnels sont les mêmes que ceux indiqués dans la prise en charge (chapitre 2).

⁶ Il s'agit d'un guichet unique, ayant pour missions l'information, l'accueil et le conseil, évaluant les besoins et proposant un plan personnalisé de compensation, un accompagnement et un suivi par le biais d'une commission des droits et de l'autonomie.

4.3 Suivi dans le centre national de référence ou un centre de compétence

4.3.1 Surveillance

► Consultation au sein du centre de compétences

Le patient est invité à consulter le centre de compétences, chaque année si possible.
La fréquence de réalisation des examens est donnée à titre indicatif ci-dessous mais peut être adaptée à chaque patient.

► Des MAV Pulmonaires

Si le dépistage initial des MAVP est négatif, les examens de dépistage doivent être répétés, selon les mêmes modalités, en fonction du contexte clinique, habituellement tous les 5 ans.

► Des anomalies vasculaires hépatiques

- En l'absence d'atteinte hépatique ou de signes cliniques dus à la localisation hépatique de la maladie, la surveillance par écho-doppler hépatique pourra être espacée tous les 3 à 5 ans.
- En présence d'une atteinte échographique isolée, une surveillance de l'écho doppler est conseillée tous les 3 ans.
- En présence de signes cliniques dus à la localisation hépatique de la maladie, la surveillance par l'échographie Doppler hépatique est préconisée tous les ans en association à l'échographie cardiaque avec mesure du débit cardiaque.

► Des anomalies vasculaires cérébrales et spinales

- Il n'existe pas de consensus actuellement sur la surveillance de ces MAV.
- En l'absence de signe neurologique, l'intérêt d'un suivi systématique n'a pas été montré.

4.3.2 Rythme et contenu des consultations

Un suivi annuel est conseillé en consultation dans le centre de référence ou dans un des centres de compétences.

Il est difficile de définir un rythme de consultation qui dépendra de l'état clinique de chacun et doit être défini par le médecin coordonnateur notamment en fonction des complications présentées par chaque patient.

Les complications de la maladie doivent être prises en charge en milieu spécialisé adapté et peut justifier une demande d'ALD spécifique pour la maladie de Rendu-Osler (ALD 31) et le cas échéant par une ALD de la liste des 30⁷.

Le tableau ci-dessous propose une base pour programmer la surveillance qui sera à adapter au cas spécifique de chaque patient.

⁷ ALD 1 Accident vasculaire invalidant, ALD 5 Insuffisance cardiaque grave

Le tableau ci-dessous propose une base pour programmer la surveillance qui sera à adapter au cas spécifique de chaque patient.

Centre de référence ou centre de compétences	1 fois par an
Médecin traitant	Surveillance clinique et surveillance annuelle adaptée de la NFS et de la ferritine
Consultation ORL	Fonction de la gravité des épistaxis
Examens complémentaires à visée pneumologique (scanner thoracique, échographie cardiaque de contraste)	Tous les 5 ans en l'absence de MAVP De manière plus rapprochée si MAVP surveillées et/ou traitées (scanner)
Examens complémentaires à visée hépato-gastro-entérologique et échographie doppler hépatique	Tous les 5 ans en l'absence d'anomalies cliniques et radiologiques. Tous les 3 ans en cas d'anomalies radiologiques isolées. Tous les ans en cas d'anomalies hépatiques ayant un retentissement clinique. Les examens complémentaires à visée digestive (capsule et / ou endoscopie) ne sont justifiés qu'en cas de saignement extériorisé ou d'anémie inexplicée.
Consultation en cardiologie avec échographie cardiaque	Tous les ans en cas de retentissement clinique de l'atteinte hépatique (dyspnée)
Examens complémentaires à visée neurologique ou neuro radiologie interventionnelle et IRM cérébrale et spinale	En fonction des symptômes après information sur les risques thérapeutiques, IRM cérébrale et spinale réalisée 1 fois, non contrôlée si normale. En cas d'anomalie, le rythme de surveillance est à rediscuter en fonction des lésions par un centre expert.

Annexe 1. Liste de participants à l'actualisation du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Sophie Dupuis-Girod, Centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler, hôpital Femme-Mère-Enfants à BRON.

Les experts suivants ont participé à leur élaboration :

Groupe de rédacteur

Dr. Sophie DUPUIS-GIROD, génétique, pédiatrie, centre de référence, Lyon

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr. Sophie DUPUIS-GIROD, génétique, pédiatrie, centre de référence, Lyon
- Pr. Laurent ALRIC, médecine interne et hépato-gastro-entérologie, Toulouse
- Dr. Françoise BOEHLEN, angiologie & hémostase, Genève
- Dr. Sébastien BOMMART, imagerie médicale diagnostique et interventionnelle, Montpellier
- Pr. Marie-France CARETTE, imagerie médicale diagnostique et interventionnelle, Paris,
- Dr. César CARTIER, oto-rhino-laryngologie, Montpellier
- Pr. Thierry CHINET, pneumologie, Paris
- Dr. Anne CONTIS, médecine interne, Bordeaux
- Dr. Romain CORRE, pneumologie, Rennes
- Pr. Louis CRAMPETTE, oto-rhino-laryngologie, Montpellier
- Dr. Pierre DUFFAU, médecine interne, Bordeaux
- Dr. Salima EL CHEHADEH, génétique, Strasbourg
- Pr. Ralph EPAUD, pédiatrie, Créteil
- Dr. Anne-Victoire FAYOLLE, médecine générale, Angers
- Pr. Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, génétique, Poitiers
- Dr. Giovanni GAUTIER, médecine interne-médecine vasculaire, Nantes
- Dr. Vincent GROBOST, médecine interne, Clermont-Ferrand
- Dr. Alexandre GUILHEM, médecine interne, Dijon
- Pr. Jean-Robert HARLE, médecine interne, Marseille
- Pr. Pierre-Yves HATRON, médecine interne, Lille
- Pr. Roland JAUSSAUD, médecine interne et immunologie clinique, Nancy
- Pr. Franck JEGOUX, oto-rhino-laryngologie, Rennes
- Pr. Laurent LACCOURREYE, oto-rhino-laryngologie, Angers
- Dr. Christian LAVIGNE, médecine interne, Angers
- Dr. Romain LAZOR, pneumologie, Lausanne
- Dr. Jérôme LEBIGOT, radiologie interventionnelle, Angers
- Dr. Vanessa LEGUY-SEGUIN, médecine interne, Dijon
- Dr. Pascal MAGRO, pneumologie, Tours
- Dr. Shirine MOHAMED, médecine interne, Nancy
- Dr. Augustin OZANNE, neuroradiologie interventionnelle, Paris
- Dr. Antoine PARROT, pneumologie, Paris

- Dr. Pierre PHILOUZE, oto-rhino-laryngologie, Lyon
- Pr. Marc-Antoine PISTORIUS, médecine vasculaire, Nantes
- Pr. Henri PLAUCHU, médecin généticien, conseiller scientifique
Membre de l'AMRO
- Dr. Sabine REVUZ, médecine interne, Nancy
- Dr. Sophie RIVIERE, médecine interne, Montpellier
- Dr. Kaveh SAMII, hématologie, Genève
- Dr. Anne-Claire SIMON, pneumologie, Poitiers

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2. Coordonnées du centre national de référence, des centres de compétences et des associations de patients

Centre National de Référence LYON

Chef d'Équipe Dr. Sophie DUPUIS-GIROD

Adresse Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59 boulevard Pinel, 69500 BRON

Service Génétique Clinique

Tel 04.27.85.65.25

Centre de Compétences ANGERS

Chef d'Équipe Dr. Christian LAVIGNE

Adresse CHU d'ANGERS, 4 rue Larrey, 49100 ANGERS

Service Médecine interne et maladies vasculaires

Tel 02.41.35.77.00

Centre de Compétences BORDEAUX

Chef d'Équipe Dr. Pierre DUFFAU

Adresse CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André, 1, rue Jean Burguet
33000 BORDEAUX

Service Médecine interne

Tel 05.56.79.57.20

Centre de Compétences CLERMONT-FERRAND

Chef d'Équipe Dr. Vincent GROBOST

Adresse CHU de Clermont-Ferrand, 1 Place Lucie Aubrac, 63003 CLERMONT-FERRAND

Service Médecine Interne

Tel 04.73.75.07.50

Centre de Compétences DIJON

Chef d'Équipe Dr. Vanessa LEGUY-SEGUIN

Adresse CHU F.MITERRAND, 14 rue Paul Gaffarel- BP 77908, 21079 DIJON cedex

Service Médecine interne

Tel 03.80.29.34.32

Centre de Compétences LILLE

Chef d'Équipe Pr. Pierre-Yves HATRON

Adresse CHU de Lille Huriez, rue Michel Polonovski, 59037 LILLE Cedex

Service Médecine interne

Tel 03.20.44.50.48

Centre de Compétences MARSEILLE

Chef d'Équipe Pr. Jean-Robert HARLE

Adresse CHU de Marseille Hôpital de la Timone, 264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille

Service Médecine interne

Tel 04.91.38.87.63

Centre de Compétences MONTPELLIER

Chef d'Équipe Dr. Sophie RIVIERE

Adresse Hôpital Saint ELOI, av. Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER

Service Médecine Interne A

Tel 04.67.33.73.37

Centre de Compétences NANCY

Chef d'Équipe Dr. Shirine MOHAMED

Adresse CHU Nancy- I Brabois, Bâtiment Philippe Canton, rue du Morvan, 54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY

Service Médecine interne et immunologie clinique

Tel 03.83.15.41.43

Centre de Compétences NANTES

Chef d'Équipe Pr. Marc-Antoine PISTORIUS

Adresse CHU de Nantes, Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricardeau, 44093 NANTES Cedex 1

Service Médecine Interne-Médecine Vasculaire

Tel 02.40.08.33.55

Centre de Compétences PARIS Ambroise Paré

Chef d'Équipe Pr. Thierry CHINET

Adresse APHP-Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 BOULOGNE BILLANCOURT

Service Pneumologie

Tel 01.49.09.58.02

Centre de Compétences PARIS Tenon

Chef d'Équipe Dr. Antoine PARROT

Adresse APHP-Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75790 PARIS Cedex 20

Service Pneumologie

Tel 01.56.01.76.29

Centre de Compétences POITIERS

Chef d'Équipe Pr. Brigitte GILBERT-DUSSARDIER

Adresse CHRU de Poitiers, CHU La Milétrie, BP 577 86021 POITIERS Cedex

Service Génétique

Tel 05.49.44.39.22

Centre de Compétences RENNES

Chef d'Équipe Dr. Romain CORRE

Adresse CHU de Rennes Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 RENNES cedex 9

Service Pneumologie

Tel 02.99.28.24.78

Centre de Compétences STRASBOURG

Chef d'Équipe Dr. Salima EL CHEHADEH

Adresse Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière, 67200 STRASBOURG

Service Génétique Médicale

Tel 03.88.12.81.20

Centre de Compétences TOULOUSE

Chef d'Équipe Pr. Laurent ALRIC

Adresse Hôpital Purpan, Place du docteur Baylac, 31059 TOULOUSE cedex 9

Service Médecine Interne Pôle digestif

Tel 05.61.77.95.51

Centre de Compétences TOURS

Chef d'Équipe Dr. Pascal MAGRO

Adresse CHU de Tours, Hôpital Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, 37044 TOURS Cedex

Service Pneumologie

Tel 02.47.47.98.33

Centre associé GENEVE

Chef d'Équipe Dr. Françoise BOEHLLEN & Dr. Kaveh SAMII

Adresse

Hôpitaux Universitaires de Genève, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, CH - 1211 GENEVE 14

Service Angiologie & hémostase / Hématologie

Tel +41.22.372.97.57 / +41.22.372.39.29

Centre associé LAUSANNE

Chef d'Équipe Dr. Romain LAZOR

Adresse Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Rue du Bugnon 44, BU44/07
1011 LAUSANNE SUISSE

Service Pneumologie

Tel +41.21.314.47.35

Associations de patients

Association maladie de Rendu Osler

AMRO-HHT-France

<http://amro-rendu-osler-hht-france.org/>

Annexe 3. Fiche Echographie Doppler Hépatique et classification de Buscarini

Echographie Doppler hépatique et maladie de Rendu-Osler

Patient :		Date examen :	
Né(e) le		Radiologue :	
PARENCHYME HEPATIQUE			
	Hépatomégalie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Homogène	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Kystes	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Nodules	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Aspect compatible HNF	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Nombre		
	Taille max		mm
ARTERE HEPATIQUE			
	Diamètre (mesurée après la gastroduodénale)		mm
	V Max		cm/sec
	Index de Résistance		
	Tortueuse	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Variante anatomique	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Aspect artérialisé du parenchyme hépatique en deux plaques couleur	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
VOIES BILIAIRES			
	Dilatation segmentaire VBIH	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Dilatation segmentaire VBEH	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
TRONC PORTE			
	Diamètre		mm
	V Max		cm/sec
	Sens de circulation	Centripète <input type="checkbox"/>	Centrifuge <input type="checkbox"/>
	Spectre composant artériel	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
BRANCHES PORTALES			
		Centripète	Centrifuge
DROITE	Sens de circulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUCHE	Sens de circulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Spectre composant artériel	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
VSH			
	DROITE	Diamètre a 2cm de leur terminaison	mm
		V Max	cm/sec
		Spectre triphasique	OUI <input type="checkbox"/>
	MOYENNE	Diamètre a 2cm de leur terminaison	mm

	V Max		cm/sec
	Spectre triphasique	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
GAUCHE	Diamètre a 2cm de leur terminaison		mm
	V Max		cm/sec
	Spectre triphasique	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Autre			
	Splénomégalie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Ascite	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Artère mésentérique supérieur		
	Diamètre a 2cm de l'ostium		mm
Conclusion Echo-Doppler			
	Pas d'atteinte hépatique RO	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Atteinte hépatique probable RO	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Atteinte hépatique certaine RO	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

Commentaires :

Classification de Buscarini in *Ultraschall in Med* 2004; 25: 1–9

VM GRADE

- 0+ – HA diameter > 5 < 6 mm, and/or
– PFV > 80 cm/sec, and/or
– RI < 0.55, and/or
– peripheral hepatic hypervascularization
- 1 – HA dilatation, only extrahepatic > 6 mm, and
– PFV > 80 cm/sec, and/or
– RI < 0.55
- 2 – HA dilatation, extra- and intrahepatic (“double channel” aspect) and
– PFV > 80 cm/sec
– possibly associated with moderate flow abnormality of hepatic and/or portal veins
- 3 – complex changes in hepatic artery and its branches (tortuous and tangled) with marked flow abnormalities associated with
– moderate dilatation of hepatic and/or portal veins
– and/or abnormality of hepatic and/or portal vein flow
- 4 decompensation of arteriovenous shunt such as:
– marked dilatation of hepatic and/or portal vein
– marked flow abnormalities in both arteries and vein/s

Veno-venous shunts may be found as well and do not necessarily imply a VM upgrading. (See Fig. 1 for grade 0 + Fig. 2 for grade 1; Fig. 3 for grade 2; Fig. 4 for grade 3; Fig. 5 for grade 4.)

Références bibliographiques

1. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;**26**(9):1040-6. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;**91**(1):66-7.
2. Sadick H, Naim R, Oulmi J, Hormann K, Bergler W. Plasma surgery and topical estriol: effects on the nasal mucosa and long-term results in patients with Osler's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;**129**(3):233-8.
3. Folz BJ, Tennie J, Lippert BM, Werner JA. Natural history and control of epistaxis in a group of German patients with Rendu-Osler-Weber disease. *Rhinology* 2005;**43**(1):40-6.
4. Andersen PJ, Kjeldsen AD, Nepper-Rasmussen J. Selective embolization in the treatment of intractable epistaxis. *Acta Otolaryngol* 2005;**125**(3):293-7.
5. Faughnan ME, Thabet A, Mei-Zahav M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in children: outcomes of transcatheter embolotherapy. *J Pediatr* 2004;**145**(6):826-31.
6. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI, Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;**17**(1):35-44; quiz 45.
7. 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):576-85.
8. Caselitz M, Wagner S, Chavan A, et al. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Gut* 1998;**42**(1):123-6.
9. Azoulay D, Precetti S, Emile JF, et al. [Liver transplantation for intrahepatic Rendu-Osler-Weber's disease: the Paul Brousse hospital experience]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;**26**(10):828-34.
10. Boillot O, Bianco F, Viale JP, et al. Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. *Gastroenterology* 1999;**116**(1):187-92.
11. Lerut J, Orlando G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;**244**(6):854-62; discussion 862-4.

C. Silvain¹, T. Thévenot² et I. Colle³

¹ Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Poitiers

² Service d'hépatologie, CHU Besançon

³ Service hépatogastroentérologie, Gand

Relecteurs :

S. Dupuis Girod⁴, E. Buscarini⁵, D. Valla⁶,

S. Hillaire⁷, D. Dutheil⁸, C. Bureau⁹,

A. Plessier⁶

⁴ Service de génétique et coordonnateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, HCL-Hôpital Femme Mère Enfant

⁵ Gastro-entérologie et coordonnateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, Créma (Italie)

⁶ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁷ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁸ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler

Introduction

La maladie de Rendu-Osler-Weber ou télangiectasie hémorragique héréditaire (THH) est une maladie génétique autosomique dominante caractérisée par de multiples télangiectasies cutanéomuqueuses et viscérales. La prévalence estimée est de 1/5 000 à 1/10 000 naissances. En France, la prévalence de la THH est extrêmement variable selon les régions. On estime qu'il existe environ 10 000 patients toutes classes d'âge confondues répartis en quelques 2 000 familles répertoriées. La présentation clinique va de cas asymptomatiques à ceux mettant en jeu le pronostic vital, en fonction du nombre et de la localisation des malformations vasculaires (MV). Une prise en charge interdisciplinaire est nécessaire.

Diagnostic et évaluation initiale

Diagnostic clinique et génétique

La THH est caractérisée par de multiples MV cutanéomuqueuses et viscérales. Sa présentation clinique varie selon le nombre, le type et le siège de ces MV. Le diagnostic de THH repose sur la clinique, confirmé par l'étude génétique qui permet aussi le diagnostic chez les membres de la famille n'ayant pas forcément les critères de diagnostic clinique. Grâce aux critères de Curaçao (*tableau 1*), le diagnostic est dit certain si au moins 3 critères sont présents, possibles ou suspectés si 2 critères sont présents, improbable si un seul critère est présent à l'âge adulte [1].

Tableau 1. Les critères de Curaçao de télangiectasie héréditaire hémorragique :
diagnostic certain : ≥ 3 critères ; diagnostic possible : ≥ 2 critères ;
diagnostic peu probable : < 2 critères.

Critères cliniques	Description
1. Épistaxis	Spontanées et récidivantes
2. Télangiectasies	Multiples ; localisations typiques : lèvres, bouche, doigts, nez
3. Lésions viscérales	Malformations vasculaires (MV) gastro-intestinales, pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou spinales
4. Histoire familiale	Membre de la famille au premier degré avec un diagnostic certain de THH

Biologiquement, l'activité des transaminases est le plus souvent normale. L'activité de la GGT est souvent augmentée. Il n'existe habituellement pas d'insuffisance hépatocellulaire. Si cette dernière est présente en dehors d'une poussée aiguë d'insuffisance cardiaque, il est nécessaire de rechercher une étiologie en dehors des MV hépatiques (MVH).

L'étude génétique est effectuée dans un premier temps chez le cas index et comprend le séquençage et l'analyse des exons codants du gène de l'endogline (ENG ; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 187300) responsable de la THH de type 1 et ceux du gène de l'activin A receptor type II-like 1 (ACVRL1 ou ALK1, OMIM 600376) responsable de la THH de type 2. Ces deux mutations sont responsables d'environ 90 %

des cas de THH symptomatiques. Les MVH sont surtout observées dans la THH de type 2. D'autres mutations plus rares ont été identifiées en particulier dans le gène MAHD4 codant pour le facteur de transcription Smad4 à l'origine d'un syndrome rare associant polypose juvénile et THH (JPHT ; OMIM 175050). La variation clinique intra-familiale ou entre les sujets porteurs de la même mutation suggère fortement l'influence du sexe, de l'âge et de la présence de gènes modificateurs [2]. Les recommandations sont de référer le cas index à la consultation de génétique pour l'étude de la THH afin d'identifier la mutation causale dans la famille confirmée THH sur le plan clinique et de proposer le diagnostic génétique aux apparentés qu'ils soient symptomatiques, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques [3].

Pathogénie des malformations vasculaires hépatiques

Les localisations hépatiques des MV sont les plus fréquentes, mais la plupart d'entre elles sont silencieuses. Les MVH sont diagnostiquées par échographie-doppler ou par tomomodensitométrie chez 32 % à 84 % des patients ayant une THH de type 2 [3, 4]. La prévalence des MVH, symptomatiques ou non, est plus élevée dans la THH de type 2 avec une forte prédominance féminine. Les symptômes apparaissent le plus souvent après l'âge de 50 ans [5, 6]. Il n'y a pas de données publiées concernant l'histoire naturelle de la THH mais les MHV sont symptomatiques chez 10 % des patients [7].

Les shunts intrahépatiques sont diffus, allant de petites télangiectasies aux malformations vasculaires très larges et de différents types expliquant la grande variabilité symptomatique [8].

Il existe trois types de shunts qui coexistent :

- Les shunts artério-systémiques (artère hépatique vers veine hépatique) sont les plus fréquents (> 70 % des atteintes hépatiques symptomatiques) et peuvent entraîner un hyperdébit cardiaque puis une insuffisance cardiaque à haut débit puis une hypertension pulmonaire le plus souvent post-capillaire après des années d'évolution et une augmentation du risque d'arythmie et de fibrillation atriale. Ces atteintes ont habituellement une progression lente sur plusieurs années [9, 10]. Le symptôme principal est l'apparition d'une dyspnée à l'effort puis au repos qui augmente très lentement dans le temps avant l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque.
- Les shunts artério-portaux (artère hépatique vers veine porte) peuvent entraîner une hypertension portale avec ses risques évolutifs : ascite, hémorragies par rupture de varices oesophagiennes ou gastriques.
- Les shunts porto-systémiques (veine porte vers veine hépatique) sont responsables d'encéphalopathie.

Tous les shunts de l'artère hépatique vers les veines porte ou hépatiques aboutissent à un syndrome de vol artériel mésentérique avec un risque d'ischémie intestinale. Les voies biliaires étant exclusivement vascularisées par l'artère hépatique, ces shunts artério-veineux peuvent causer une ischémie biliaire pouvant se compliquer de nécrose biliaire se manifestant par une cholestase, des sténoses, des extravasations biliaires formant des bilomes, et parfois une angiocholite.

Ainsi, on peut classer les manifestations hépatiques en trois grands groupes : débit cardiaque élevé, hypertension portale et atteinte biliaire [11].

Les MVH diffuses ou focales sont aussi responsables d'une augmentation de la perfusion artérielle et d'une diminution de la perfusion portale, ce qui augmente l'activité régénérative hépatique et conduit à la formation d'hyperplasie nodulaire focale et/ou d'hyperplasie nodulaire régénérative.

Diagnostic des MV hépatiques

Trois situations peuvent se présenter :

- 1) le diagnostic de THH est certain et le patient ne présente pas de signe évocateur de MVH. La recherche systématique des MVH est recommandée même si l'évolution n'est

symptomatique que dans 10 % des cas [12]. L'identification des MVH permet de dépister plus précocement leurs complications, notamment cardiaques, et ainsi de les traiter plus efficacement ;

2) le diagnostic de THH est peu probable ou suspecté selon les critères de Curaçao et la mise en évidence de MVH permet d'affirmer le diagnostic ;

3) le diagnostic de THH est certain, le patient présente des signes cliniques, le bilan des MVH va permettre la prise en charge la mieux adaptée.

Le dépistage des MVH doit être réalisé par une échographie-doppler car il s'agit d'un examen facile d'accès, non irradiant, peu coûteux avec une excellente sensibilité (86 à 97 %) et spécificité (100 %) [13]. Cependant, il n'existe pas d'études bien construites pour évaluer la valeur prédictive positive de l'échographie-doppler [3]. Les MVH peuvent aller de la simple petite télangiectasie à de larges malformations artérioveineuses. Il existe classiquement trois types de shunt comme décrit dans le chapitre « Pathogénie ». Les mesures du diamètre des vaisseaux hépatiques, de l'index de résistance et du pic de vitesse systolique de l'artère hépatique permettent de grader la sévérité des MVH (tableau 2, [14]).

Tableau 2. Sévérité des malformations vasculaires hépatiques (d'après [14]).

Grade de sévérité	
0+	<ul style="list-style-type: none"> – Diamètre de l'AH > 5 mm et < 6 mm et/ou – PVS > 80 cm/s et/ou – IR < 0,55 et/ou – Hyper-vascularisation périphérique hépatique
1	<ul style="list-style-type: none"> – Diamètre de l'AH > 6 mm, seulement extrahépatique, et/ou – PVS > 80 cm/s et/ou – IR < 0,55
2	<ul style="list-style-type: none"> – Dilatation de l'AH extra- et intrahépatique (aspect de double chenal) et PVS > 80 cm/s – Association possible à des anomalies modérées du flux des veines hépatiques et/ou de la veine porte
3	<ul style="list-style-type: none"> – Modification complexe de l'AH et de ses branches avec des anomalies marquées des flux associées à : <ul style="list-style-type: none"> – dilatations modérées de veines hépatiques et/ou de la veine porte – et/ou anomalies du flux des veines hépatiques et/ou de la veine porte
4	<ul style="list-style-type: none"> – Aggravation des shunts artérioveineux : <ul style="list-style-type: none"> – dilatation marquée des veines hépatiques et/ou de la veine porte – anomalies marquées des flux artériels et veineux

AH : artère hépatique ; PVS : pic de vitesse systolique ; IR : index de résistance.

Les études de screening rapportées dans les recommandations de 2011 [3] trouvent une prévalence des MVH de 32 % à 72 % à l'échographie-doppler et de 67 % à 78 % avec le scanner triple barrettes.

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF), unique ou multiple, est une lésion hépatocytaire solide bénigne au diagnostic aisé en imagerie par scanner multi-barrettes, IRM ou échographie de contraste [12]. Elle est caractérisée par la présence dans le foie de multiples petits nodules de régénération en lien avec une perfusion hépatique hétérogène [8]. Elle a une prévalence élevée (2,9 %) dans la THH, 100 fois supérieure à celle observée dans la population générale (0,03 %) [15]. La confrontation de l'anamnèse, des données cliniques et des différentes imageries permet de porter un diagnostic certain dans la plupart des cas. La biopsie hépatique doit être évitée étant donné le risque hémorragique [3].

La sévérité des MVH semble bien corrélée à l'évolution clinique des patients. Le suivi pendant 44 mois (médiane) de 154 patients ayant une THH avec MVH révélait 8 décès

(5,2 %) dont 2 chez 13 (15 %) patients symptomatiques et 6 (4 %) chez 141 patients asymptomatiques à l'évaluation initiale de la maladie. De plus, tous les patients décédés présentaient des MVH de stade 4 [6]. Le degré de gravité des MVH permet de proposer un suivi adapté. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne seront utilisés que lorsqu'un traitement invasif (bevacizumab, transplantation hépatique) sera jugé nécessaire. L'échographie cardiaque est justifiée dans tous les cas d'atteinte hépatique afin de rechercher un hyper-débit cardiaque (mesure du débit cardiaque et de l'index cardiaque), d'adapter le suivi et d'informer le patient. En cas de MVH à degré de gravité élevé (supérieur à 2), elle permettra de dépister une surcharge volémique et/ou une insuffisance cardiaque débutante et éventuellement de débiter un traitement à visée cardiaque (bêta-bloquant, diurétiques. . .).

Prise en charge thérapeutique

Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge est pluridisciplinaire. Dans les formes complexes, un avis du centre de référence ou de compétence est souhaitable.

Prise en charge thérapeutique

Lorsque le patient est asymptomatique, aucun traitement n'est nécessaire. Il n'existe pas de traitement prophylactique.

- **Hyperdébit cardiaque et insuffisance cardiaque**

L'apparition d'une dyspnée à l'effort doit faire rechercher un hyperdébit cardiaque en échographie avec estimation de l'index cardiaque (normalement $< 4,0$ L/min/m²), initialement isolé, mais qui justifiera une surveillance par échographies cardiaques. L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque nécessite d'effectuer un bilan cardiopulmonaire avec discussion du cathétérisme droit afin d'évaluer l'atteinte cardiaque et de rechercher et de quantifier une éventuelle hypertension pulmonaire le plus souvent post-capillaire [16]. Le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque dans l'HHT repose sur les mêmes classes thérapeutiques que celles de l'insuffisance cardiaque en général (restriction hydrosodée, diurétiques) avec un niveau de preuve inférieur pour le pronostic.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est controversée et plutôt déconseillée. L'utilisation de bêta-bloquants est justifiée par leur efficacité reconnue dans l'insuffisance cardiaque et par leur effet anti-arythmique. Ils diminuent le débit cardiaque mais peuvent aggraver la situation au stade terminal. En cas de fibrillation auriculaire, les anticoagulants ou antiagrégants seront proposés en fonction de la balance bénéfice/risque évaluée pour chaque patient dans un centre de compétence ou de référence pour la maladie de Rendu-Osler. Parmi les nouveaux anticoagulants, l'apixaban peut être utilisé [17].

- **Hypertension portale et encéphalopathie**

La prise en charge de l'hypertension portale n'est pas différente de celle des patients sans HHT. Le shunt intrahépatique par voie transjugulaire n'est pas recommandé en raison du risque d'aggravation du haut débit. L'encéphalopathie peut être traitée par lactulose et rifaximine [6].

- **Atteintes biliaires**

La prise en charge de la cholangite n'est pas différente de celle des patients sans HHT. Le traitement par acide ursodésoxycholique peut être proposé au cas par cas.

En cas de sténose biliaire, l'indication du cathétérisme rétrograde pour la pose d'une endoprothèse biliaire sera discutée dans un centre de compétence.

En cas d'indication de traitement chirurgical, le risque anesthésique devra être évalué au mieux dans un centre de compétence.

• Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est réservée aux formes en échec des traitements médicaux : insuffisance cardiaque à débit élevé, hypertension portale (HTP) sévère, cholangite ischémique avec insuffisance hépatocellulaire. Il n'y a pas de recommandation spécifique concernant le moment optimal de la transplantation hépatique. La recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est nécessaire afin de la prendre en charge avant la transplantation. La mortalité péri- et post-opératoire varie de 10 à 20 % en raison des risques hémorragiques et de défaillance cardiaque. La survie à 5 ans et à 10 ans du patient et du greffon est de 83 à 92 % [18, 19].

• Traitements médicamenteux

Bévacizumab

La dérégulation de l'angiogenèse au cours de la THH explique l'élévation des taux plasmatiques de VEGF et de TGF- β . Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il a été montré que ce traitement pouvait améliorer l'anémie liée aux saignements, l'hyperdébit cardiaque et les cholangites dans plusieurs études non randomisées. Il a été utilisé à la dose de 5 mg/kg en intraveineux toutes les 2 semaines, 3 fois, puis dans certaines études, une fois tous les 3 mois pour une durée totale de 12 mois [20, 21]. La rechute après traitement par bevacizumab est observée de 1 mois à 2 ans après la fin du traitement. Le bévacizumab peut être proposé soit chez les patients âgés qui ne sont plus candidats à la greffe hépatique ou soit chez des patients non candidats à la greffe du fait de la sévérité des complications. En cas d'amélioration sous bévacizumab, la greffe pourra être reconsidérée.

Le traitement par bévacizumab ne doit pas retarder une possibilité de transplantation hépatique chez un patient dont l'âge serait proche de la limite fixée par l'équipe de transplantation hépatique.

Autres

Les autres traitements tels que la thalidomide n'ont pas été validés spécifiquement chez les patients ayant des MVH.

• Embolisation

Le but de l'embolisation hépatique est de réduire le shunt artério-veineux hépatique ou artério-porte en embolisant une des branches de l'artère hépatique. La maladie de Rendu-Osler hépatique est diffuse et ne justifie pas ce traitement. De plus, ce type de traitement est temporaire, palliatif et comporte un risque de complication grave à type de nécrose hépatique ou biliaire. Il n'est donc pas recommandé. ■

Recommandations

- Évoquer le diagnostic de télangiectasie hémorragique héréditaire en présence de malformations vasculaires hépatiques diffuses (A).
- Chercher des malformations vasculaires hépatiques en cas de télangiectasie hémorragique héréditaire (A).
- L'échographie-doppler est l'examen de première intention pour le diagnostic de malformations vasculaires hépatiques. Le scanner 4 temps est une autre option (A).

- 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).
- La biopsie hépatique n'est pas nécessaire au diagnostic de télangiectasie hémorragique héréditaire (A).
- L'hyperplasie nodulaire focale doit être évoquée devant des lésions nodulaires hépatiques et son diagnostic est radiologique (B).
- La prise en charge et en particulier les traitements invasifs doivent être discutés dans un centre de compétence en concertation pluridisciplinaire (B).
- L'embolisation artérielle hépatique n'est pas recommandée en raison du risque de majoration de l'ischémie des voies biliaires (B).
- La transplantation hépatique doit être discutée dans les formes résistant aux traitements médicaux bien menés (insuffisance cardiaque à débit élevé, HTP sévère, cholangite ischémique) (B).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjedsen AD, Planchu. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000 ; 90 : 66-7.
2. Gkatzis K, Thalgott J, Dos-Santos-Luis D, Martin S, Lamandé N, Carette MF, et al. Interaction between ALK1 signaling and Connexin 40 in the development of arteriovenous malformations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 707-17.
3. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geithoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 73-87.
4. 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.
5. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia : data from French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007 ; 9:14-22.
6. Buscarini E, Leandro G, Conte D, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 2166-78.
7. Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia : multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004 ; 230 : 250-9.
8. Coremans L, Van den Bossche B, Colle I. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia or Rendu Osler Weber syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2015 ; 78 : 319-26.
9. Geithoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 2015 ; 171 : 443-52.
10. Ginon I, Decullier E, Finet G, Cordier JF, Marion D, Saurin JC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver vascular malformation and cardiac consequences. *Eur J Intern Med* 2013 ; 24 : e35-e39.
11. 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.
12. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver*. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 179-202
13. Buscarini E, Gebel M, Ocran K, et al. Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008 ; 34 : 718-25.
14. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – results of extending screening. *Ultraschall Med* 2004 ; 25 : 348-55.
15. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004 ; 30 : 1089-97.
16. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 499-507.
17. Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *W J Clin Cas* 2015 ; 3 : 330-7.
18. 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.

19. Felli E, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Oncioiu C, Bachellier P. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia : a systematic review. *HPB* 2017 ; 19 : 567-572.
20. 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.
21. Vlachou PA, Colak E, Koculym A, Kirpalani A, Kim TK, Hirschfield GM, Faughnan ME. Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 186-189.

- **Centre de référence des maladies vasculaires du foie – site coordonnateur**

APHP - Hôpital Beaujon : centre de référence des maladies vasculaires du foie

Service d'hépatologie - 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 CLICHY CEDEX
Secrétariat : Mme De Brémand - 01 40 87 55 97 - valerie.debremand@aphp.fr
Infirmière coordinatrice : Mme Anaïs Guinet - 01 40 87 51 60
Email : crmvf.foie.bjn@aphp.fr
Coordonnateur : Dr Aurélie Plessier

- **Centre de référence - site constitutif**

Centre d'hépatologie pédiatrique

APHP – Hôpital Bicêtre

Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques,
78 rue du Général Leclerc, 94270 LE KREMLIN BICETRE
Tél : 01 45 21 37 90
Coordonnateur : Pr Emmanuel Gonzales

- **Centres de compétence des maladies vasculaires du foie**

Centre d'hépatologie pédiatrique

APHP - Hôpital Necker-Enfants malades

Unité fonctionnelle d'hépatologie pédiatrique, Service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques
149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15
Tél : 01 44 49 25 88
Responsable: Pr Dominique Debray

Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte

Caen

Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

Hépatologie adulte

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre
Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition
Avenue de la côte de nacre 14033 CAEN cedex 9
Tél : 02 31 06 45 44
Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

Hépatologie pédiatrique

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre
Service Pédiatrie médicale
Avenue de la côte de nacre 14033 CAEN cedex 9
Tél : 02 31 27 25 94
Responsable : Dr Claire Dupont

Lyon

Responsable : Pr Jérôme Dumortier

Hépatologie adulte

Hôpital Edouard Herriot
Service d'hépatologie gastro-entérologie
5 Place d'Arsonval, 69003 LYON
Tél : 04 72 11 01 46
Responsable: Pr Jérôme Dumortier

Hépatologie pédiatrique

Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant
Service Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques,
59 Boulevard Pinel, 69677 BRON cedex
Tél : 04 27 85 59 78
Responsable : Pr Alain Lachaux

Rennes

Responsable : Dr Pauline Houssel-Debry

Hépatologie adulte

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou
Service des maladies du foie
2 rue Henri le Guilloux 35033 RENNES cedex 9
Tél : 02 99 28 43 21
Responsable : Dr Pauline Houssel-Debry

Hépatologie pédiatrique

CHU Rennes - Hôpital Sud
Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent,
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 RENNES
Tél : 02 99 26 67 33
Responsable : Dr Alain Dabadie

Rouen

Responsable : Dr Odile Gorla

Hépatologie adulte

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
Service d'hépatogastro-entérologie
1 rue de Germont 76031 ROUEN cedex
Tél : 02 32 88 82 60
Responsable : Dr Odile Gorla

Hépatologie pédiatrique

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
Service de Gastroentérologie pédiatrique
1 rue de Germont 76031 ROUEN cedex
Tél : 02 32 88 06 18
Responsable : Dr Clémentine Dumant

Toulouse

Responsable : Pr Christophe Bureau

Hépatologie adulte

CHU Toulouse – Hôpital Purpan
Service de gastro-entérologie et hépatologie
Place du Docteur Baylac, TSA 40031 - 31059
TOULOUSE cedex
Tél : 05 61 77 22 63
Responsable : Pr Christophe Bureau

Hépatologie pédiatrique

CHU Toulouse - Hôpital des enfants
Service Hépatologie Gastroentérologie et nutrition
pédiatriques, 330 Avenue de Grande Bretagne, 31059
TOULOUSE cedex
Tél : 05 34 55 85 66
Responsable : Dr Pierre Broué

Centres d'hépatologie adulte

CHU Amiens – Hôpital Nord

Service d'hépatogastroentérologie
1 place Victor Pauchet 80054 AMIENS cedex 1
Tél : 03 22 08 80 00
Responsable : Pr Eric Nguyen-Khac

CHU Angers

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive
4 rue Larrey 49933 ANGERS cedex 9
Tél : 02 41 35 31 41
Responsable : Dr Frédéric Oberti

CHU Besançon – Hôpital Jean Minjot

Service d'hépatologie
3 Boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON
Tél : 03 81 66 80 20
Responsable : Dr Jean-Paul Cervoni

CHU Bordeaux – Hôpital Haut-Lévêque

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive
Avenue Magellan 33600 PESSAC
Tél : 05 57 65 64 39
Responsable : Pr Victor de Lédinghen

CHU Brest

Service d'hépatologie gastro-entérologie
Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST Cedex
Tél : 02 98 34 71 52
Responsable : Pr Jean-Baptiste Nousbaum

CHU Clermont-Ferrand – CHU Estaing

Service de médecine digestive et hépato-biliaire
1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1
Tél : 04 73 75 07 50
Responsable : Pr Armand Abergel

APHP – Hôpital Henri Mondor

Service d'hépatologie
51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 CRETEIL cedex
Tél : 01 49 81 23 57
Responsable : Pr Ariane Mallat

CHU Dijon – Hôpital du Bocage

Service d'hépatogastro-entérologie
14 rue Paul Gaffarel, 21079 DIJON
Tél : 03 80 29 37 50
Responsable : Dr Anne Minello

CHU Grenoble – Hôpital Albert Michallon

Service d'hépatogastroentérologie
Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche
Adresse postale : CHU Grenoble Alpes CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9
Tél : 04 76 76 54 50
Responsable : Pr Vincent Leroy

CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez

Service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition
Rue Michel Polonovski 59037 LILLE Cedex
Tél : 03 20 44 61 26
Responsable : Dr Sébastien Dharancy

CHU Limoges – Hôpital Dupuytren

Service d'hépatogastroentérologie et nutrition
2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES cedex
Tél : 05 55 05 66 32
Responsable : Dr Marilyn Debette Gratien

CHU Marseille – Hôpital de la Timone

Service d'hépatogastro-entérologie
264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE cedex 5
Tél : 04 91 38 89 04
Responsable : Pr Danièle Botta-Fridlund

CHRU Montpellier – Hôpital Saint-Eloi

Service hépatogastro-entérologie
80 avenue Augustin Fliche 34090 MONTPELLIER cedex
Tél : 04 67 33 70 61
Responsable : Pr Georges-Philippe Pageaux

CHU Nantes - Hôtel Dieu

Service hépatogastro-entérologie, cancérologie digestive
et assistance nutritionnelle
1 Place Alexis-Ricordeau, 44093 NANTES cedex 1
Tél : 02 40 08 31 51
Responsable : Dr Isabelle Archambeaud

CHU Nice – Hôpital de l'Archet

Service d'hépatologie
151, route de Saint Antoine de Ginestière, CS 23079 - 06202 NICE cedex 2
Tél : 04 92 03 66 00
Responsable : Dr Rodolphe Anty

CHR Orléans – Nouvel hôpital d'Orléans

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive
14, avenue de l'hôpital, 45067 ORLEANS
Tél : 02 38 51 47 04
Responsable : Dr Pascal Potier

APHP – Hôpital Cochin

Service d'hépatologie
27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 PARIS cedex 14
Tél : 01 58 41 42 43
Responsable : Pr Philippe Sogni

APHP – Hôpital La Pitié Salpêtrière

Service d'hépatogastro-entérologie
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS
Tél : 01 42 17 76 22
Responsable : Pr Dominique Thabut et Dr Marika Rudler

APHP – Hôpital Saint-Louis

Centre d'Investigations Cliniques
1 avenue Claude Vellefaux, 75475 PARIS cedex 10
Tél : 01 42 49 91 40
Responsable : Pr Jean-Jacques Kiladjian

CHU Poitiers – Hôpital de la Milétrie

Service d'hépatogastro-entérologie et assistance nutritive
2 rue de la Milétrie CS 90577 - 86021 POITIERS cedex
Tél : 05 49 44 44 38
Responsable : Pr Christine Silvain

CHU Reims – Hôpital Robert Debré

Service gastro-entérologie et hépatologie
Avenue du Général Koening 51092 REIMS Cedex
Tél : 03 26 78 71 70
Responsable : Dr Alexandra Heurgué

CHRU Strasbourg – Hôpital Civil

Service d'hépatologie
1 place de l'hôpital BP 426 67091 STRASBOURG cedex
Tél : 03 88 11 67 68
Responsable : Pr François Habersetzer

Centre hospitalier de Polynésie française

Service de gastro entérologie
Avenue Charles de Gaulles, 98713 TAHITI, POLYNESIE FRANCAISE
Adresse postale : Centre hospitalier de Polynésie française BP 1640 PAPEETE -
98 713 TAHITI - POLYNESIE FRANCAISE
Tél : +689 40 48 62 95
Responsable : Dr Bertrand Condat

CHRU Tours

Service hépatogastro-onco-entérologie
2 boulevard Tonnellé 37032 TOURS cedex
Tél : 02 47 47 59 00
Responsable : Dr Hélène Barraud

APHP – Hôpital universitaire Paul Brousse

Centre hépato-biliaire
12, avenue Paul-Vaillant-Couturier B.P. 200 94804
VILLEJUIF Cedex
Tél : 01 45 59 33 36
Responsable : Dr Audrey Coilly

• Associations de patients**Association des Malades des Vaisseaux du Foie (AMVF)**

Courrier : Hôpital Beaujon - Service d'Hépatologie
100 boulevard du Général Leclerc 92118 CLICHY cedex
Mail : contact@amvf.asso.fr
Président : M. Stéphane Coutin

Association Maladies Foie Enfants (AMFE)

27, rue Edgar Quinet 92240 MALAKOFF
Mail : contact@amfe.fr
Présidente : Mme Camille Théron-Charles

Fédération Nationale des Malades et Transplantés Hépatiques (Transhepat)

6 rue de l'Aubrac - 75012 PARIS
Mail : transhepat@aol.com
Président : M. André Le Tutour

Recommandations AFEF 2018 Maladies vasculaires du foie

Déclaration des liens d'intérêts des auteurs et des relecteurs.

Ce travail a été co-coordonné par le Pr Christophe BUREAU, Centre de compétence des maladies vasculaires du foie (CHU de Toulouse) et le Dr Aurélie PLESSIER, Centre de référence des maladies vasculaires du foie (Hôpital Beaujon, Clichy).

- C. Bureau : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- E. Buscarini : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- I. Colle : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.
- S. Dupuis Girod : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Dutheil : Présidente puis chargée des relations extérieures de l'Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF). Aucune rémunération. Participation à l'étude RIPORT : financement de l'étude et information à ses adhérents.
- S. Hillaire : essais cliniques en qualité d'investigateur principal : CHILDBNOX (APHP), NORFLOCIR (APHP), OPALE (laboratoire AbbVie).
- A. Plessier : investigateur principal d'un essai clinique en cours avec le xarelto dans la thrombose porte chronique (financement institutionnel PHRC). Invitation à la Journée maladies rares de Toulouse (laboratoire Intercept), novembre 2018 sur les recommandations des maladies vasculaires du foie. Invitation Webcast maladies vasculaires du foie (laboratoire Alexion), octobre 2018.
- C. Silvain : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- T. Thévenot : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Valla : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.