

Protocole National de Diagnostic et de Soins
(PNDS)

Maladie de Rendu Osler

Sous la coordination du Centre de
Référence de la Maladie de Rendu-Osler

Filière FAVA-Multi



SOMMAIRE	
LISTE DES ABREVIATIONS	4
SYNTHESE	5
DEFINITION DE LA MALADIE	8
INTRODUCTION	9
BILAN INITIAL	12
1.1 Objectifs	12
1.2 Professionnels impliqués	12
1.3 Bilan initial	13
Examen Clinique	14
Bilan d'extension de la maladie : examens paracliniques	14
Etude génétique	18
1.4 Annonce du diagnostic	19
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	20
2.1 Objectifs	20
2.2 Professionnels impliqués	20
2.3 Prise en charge thérapeutique	20
Prise en charge des épistaxis	21
Prise en charge de l'anémie et de la carence martiale	23
Prise en charge des fistules artério-veineuses pulmonaires	24
Prise en charge de l'atteinte vasculaire hépatique	25
Prise en charge des malformations artérioveineuses neurologiques	26
Prise en charge des angiodysplasies digestives	26
Prise en charge des télangectasies cutanées	26
Autres prises en charge	26
2.4 Éducation thérapeutique	27
2.5 Accompagnement psychologique et qualité de vie	29
2.6 Prise en charge sociale	29
SUIVI A L'AGE PEDIATRIQUE ET A L'AGE ADULTE	30
3.1 Objectifs	30
3.2 Professionnels impliqués	30

3.3	Consultations au sein du centre expert	30
3.4	Surveillance paraclinique	31
	Malformations artérioveineuses pulmonaires	31
	Atteinte vasculaire hépatique	31
	Malformations artérioveineuses cérébrales et spinales	32
	Tableau récapitulatif du suivi	33
	PARTICULARITES CHEZ LA FEMME ENCEINTE	35
	ANNEXES	36
	Annexe 1 : Liste de participants à l'actualisation du PNDS	36
	Annexe 2 : Coordonnées des centres experts et des associations de patients	38
	Annexe 3 : Classification de Buscarini	43
	Annexe 4 : Ordonnance type pour la prise en charge des épistaxis	44
	Annexe 5 : Utilisation du bevacizumab au cours de la maladie de Rendu-Osler	45
	Annexe 6 : Prévention du risque infectieux	47
	Annexe 7 : Utilisation des antiagrégants et anticoagulants chez les patients Rendu-Osler	49
	Annexe 8 : Supplémentation en fer	51
	Annexe 9 : Gestion de l'hypophosphatémie induite par les préparations de fer intra-veineux	54
	Annexe 10 : Echelle de qualité de vie QoL-HHT	56
	Annexe 11 : Grille de surveillance des épistaxis	58
	Annexe 12 : Références	59

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
Amro HHT- France	Association Maladie Rendu-Osler – Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
AOD	Anticoagulant Oraux Directs
AVK	Anti-Vitamine K
CPDPN	Commission Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
ETT	Echographie Transthoracique
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HHT	Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
HTA	Hypertension Artérielle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineuse
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
MAV	Malformation Artério-Veineuse
MAVP	Malformations Artério-Veineuse Pulmonaire
MIP	Maximum Intensity Projection
MPR	Multiplanar Reformation
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie ou Oto-Rhino- Laryngologiste
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RO	Rendu-Osler
TDM	Tomodensitométrie

Synthèse

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.

Les principaux signes de la maladie sont résumés sur la figure ci-dessous. Le diagnostic est clinique et repose sur l'association d'au moins 3 des 4 critères suivants (critères de Curaçao) :

- Epistaxis spontanées et répétées ;
- Télangiectasies 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 (angiodysplasies).

Le diagnostic moléculaire est idéalement proposé par un centre expert (centre de référence ou centre de compétence), en fonction du tableau clinique ou lorsque le variant pathogène familial est connu chez un sujet à risque, dans le but de réaliser le dépistage des complications.

L'âge d'apparition et la sévérité des signes de la maladie peuvent s'avérer très variable d'un individu à l'autre, y compris au sein d'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 au plan respiratoire, peuvent se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux, d'abcès cérébraux et rarement d'hypoxie, d'hémoptysies ou d'hémothorax ;
- les MAV hépatiques peuvent se compliquer d'insuffisance cardiaque à haut débit (éventuellement compliquée d'hypertension pulmonaire), et rarement de nécrose biliaire ou d'hypertension portale ;
- les MAV neurologiques peuvent se compliquer rarement d'hémorragie aiguë cérébrales ou médullaires ;
- les MAV digestives peuvent se compliquer d'hémorragies chroniques ou aiguës.

Pour ces raisons, il est important que le suivi de la maladie de Rendu-Osler dans un centre expert (liste disponible en [annexe 2](#)) soit précoce et régulier (au moins tous les 2 ans, en consultation ou téléconsultation).

Il est proposé que le médecin traitant assure les actions suivantes :

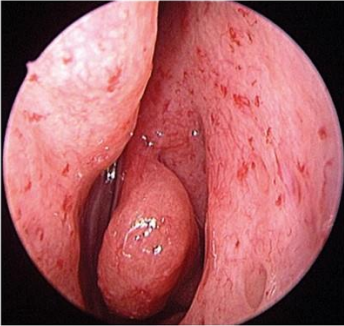
- Orienter le patient vers un centre expert pour confirmer le diagnostic ;
- Assurer en collaboration avec le centre expert la prise en charge et le suivi du patient ;
- Veiller à l'application des mesures préventives (antibioprophylaxie, complications pendant la grossesse...) ;
- Participer à la constitution des dossiers de prise en charge avec le patient pour les démarches administratives (ALD 31, transports...) ;
- Proposer un accompagnement psychologique.

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 (www.amrofrance-hht.org) ;
- le site Orphanet (<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/774>) ;
- 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>).

Principaux aspects cliniques de la maladie de Rendu-Osler

Epistaxis



Spontanées et récurrentes
Liées aux télangiectasies nasales
Complications : carence martiale, anémie

Télangiectasies cutanéomuqueuses



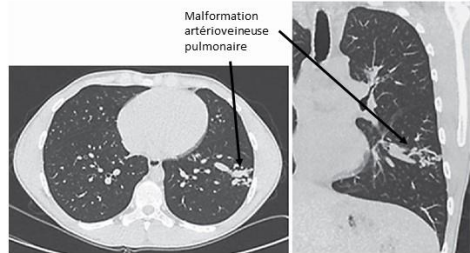
Le plus souvent planes, arrondies, millimétriques, disparaissant à la vitro pression
Prédominant aux doigts (pulpes digitales), sur les lèvres et la pointe de la langue

Télangiectasies du tube digestif



Aspect similaire aux angiodyplasies sporadiques
Parfois très nombreuses, souvent asymptomatiques
Complications : carence martiale, anémie, hémorragies digestives

Malformations artérioveineuses pulmonaires



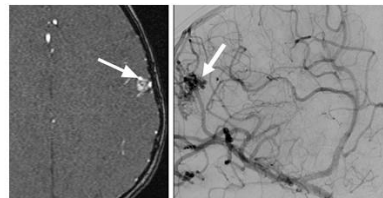
Unique ou multiples
Souvent asymptomatique mais peut donner : hypoxémie, polyglobulie, cyanose, hippocratisme digital, ...
Complications : AIT/AVC, abcès cérébral, hémoptysie (rare), hémothorax (rare)

Atteinte vasculaire hépatique



Artère hépatique dilatée et tortueuse,
Shunts artério-portes, artério-caves, porto-caves
Nodules de pseudo HNF (Hyperplasie Nodulaire Focale)
Complications : insuffisance cardiaque à haut débit, ischémie biliaire (rare), hypertension portale (rare)

Malformations artérioveineuses cérébrales



Asymptomatiques la plupart du temps
Risque hémorragique plus faible que pour les formes sporadiques

Définition de la maladie

Le diagnostic 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 avec 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 (angiodysplasies).

Le diagnostic 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.

Introduction

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 à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte.

La version initiale du PNDS sur la maladie de Rendu-Osler a été élaborée 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 de la maladie de Rendu-Osler¹. La dernière mise à jour a été faite en 2024 avec l'ensemble des centres experts (centre de référence et centres de compétences) grâce un appel à projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi.

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 :

1. Améliorer le diagnostic, sa précocité et la connaissance de la maladie de Rendu-Osler ;
2. Dépister et prendre en charge, le cas échéant, les malformations artério-veineuses viscérales afin d'en diminuer la morbidité ;
3. Traiter les complications de la maladie ;
4. Informer les patients sur l'intérêt des traitements préventifs des complications viscérales ;
5. Assurer la continuité des soins en facilitant la prise en charge multidisciplinaire ;
6. Améliorer la qualité de vie des patients.

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues de la littérature, deux conférences de consensus internationales (1,2) et les recommandations du réseau européen VASCERN (3,4).

Sur certains points, il y a peu de données dans la littérature (peu d'études randomisées dans le domaine des maladies rares) permettant d'aboutir à des conclusions basées sur des preuves scientifiques. Les centres experts ont alors proposé des attitudes consensuelles fondées sur leurs expériences (liste en [annexe 2](#)).

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

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 patients.

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

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.

Elle résulte de la perte de fonction de gènes de la voie de signalisation BMP9/BMP10 (*ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4* principalement). Cette voie permet aux cellules endothéliales de rester dans un état quiescent et mature. La perte de ce « frein » sur l'angiogenèse conduit à l'apparition de télangiectasies cutanéomuqueuses (mains, visage, lèvres, langue, fosses nasales, tube digestif) et de malformations artério-veineuses de plus gros calibres (poumon, foie et cerveau principalement)⁽⁵⁾.

Les trois principaux gènes responsables de la maladie de Rendu-Osler sont :

- le gène **ACVRL1** codant ALK1, un récepteur membranaire de haute affinité pour les cytokines BMP9 et BMP10, qui font partie de la superfamille du TGF- β .
- le gène **ENG** codant l'Endogline, un corécepteur d'ALK1 exprimé à la surface des cellules endothéliales.
- le gène **SMAD4**, impliqué dans la transmission intracellulaire du signal BMP9/BMP10, responsable d'un phénotype plus rare associant maladie de Rendu-Osler et polypose juvénile comportant un risque carcinologique digestif important et un risque de dilatation de l'aorte ascendante.

Les deux premiers gènes (*ENG* et *ACVRL1*) sont responsables à eux seuls d'environ 90 % des cas. Plus récemment, quelques familles ont été décrites avec des variants pathogènes de *GDF2* codant la cytokine BMP9, renforçant le rôle de cette voie de signalisation dans la physiopathologie de la maladie.

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

L'âge d'apparition et la sévérité des signes de la maladie peuvent s'avérer très variable d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

La mise en évidence chez un apparenté asymptomatique du variant pathogène identifié dans la famille justifie la recherche ciblée des complications viscérales.

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

- les MAV pulmonaires (MAVP), souvent asymptomatiques au plan respiratoire, peuvent se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, d'abcès cérébraux ou d'autres localisations, de migraines et rarement d'hypoxémie, d'hémoptysie voire d'hémothorax. Elles concernent environ 50% des patients ;
- les MAV hépatiques peuvent se compliquer d'insuffisance cardiaque à haut débit et rarement d'hypertension portale ou de nécrose biliaire. Elles concernent 40 à 70% des patients mais sont symptomatiques dans moins de 10% des cas ;
- les MAV neurologiques peuvent rarement se compliquer d'hémorragie aiguë ;
- les MAV digestives (angiodysplasies) peuvent se compliquer d'hémorragie chronique ou aiguë.

Pour ces raisons, il est important que le suivi de la maladie de Rendu-Osler soit précoce et régulier. Un suivi régulier adapté à la sévérité (au moins tous les 2 ans) est conseillé en consultation (ou téléconsultation) dans un centre expert (liste en [annexe 2](#)).

Bilan Initial

1.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de la maladie de Rendu-Osler ;
- Annoncer le diagnostic et informer ;
- Informer du caractère héréditaire et du risque de transmission ;
- Proposer une recherche adaptée des malformations artério-veineuses 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 HHT - France).

1.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge des patients (dépistage et traitement des pathologies associées) reposent sur une coopération pluriprofessionnelle entre les différents acteurs, coordonnée par le médecin hospitalier référent du centre expert (liste en [annexe 2](#)) en lien avec le médecin traitant. Cette collaboration peut impliquer les acteurs suivants :

- Le médecin coordonnateur du centre expert ;
- Les médecins des spécialités suivantes (liste non exhaustive) : cardiologie, dermatologie, génétique médicale, hématologie, hépato-gastro-entérologie, imagerie médicale et radiologie interventionnelle, médecine générale, médecine interne, médecine vasculaire, neurochirurgie, neuroradiologie interventionnelle, oto-rhino-laryngologie, pédiatrie, pneumologie ;
- Le médecin traitant ;
- Le conseiller en génétique ;
- La psychologue ;
- L'infirmière ;
- L'assistante sociale ;
- Le secrétariat du centre.

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

1.3 Bilan initial

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

L'évaluation initiale permettra de :

- Rechercher par l'interrogatoire les signes fonctionnels suivants : épistaxis (avec si possible quantification en fréquence, durée et intensité), signes cardiaques (palpitations, dyspnée), pulmonaires (dyspnée, hémoptysie), digestifs (rectorragies, méléna, hématomèse), hépatiques (syndrome œdémateux, dyspnée, douleur de l'hypochondre droit), neurologiques (céphalées, déficit moteur ou sensitif, perte de connaissance, crises comitiales...);
- Quantifier l'anémie et évaluer son retentissement (pâleur, asthénie, nombre de transfusions de globules rouges, supplémentation en fer oral et/ou intraveineux) ;
- Rechercher des antécédents d'infections sévères (abcès cérébraux, viscéraux, musculaires, ostéites, septicémies...), de polypes ou de cancers digestifs ;
- Rechercher les antécédents familiaux de maladie de Rendu-Osler, d'épistaxis récurrentes, de néoplasie digestive ;
- Réaliser un examen clinique détaillé ;
- Faire l'annonce diagnostique de la maladie ;
- Informer le patient sur l'intérêt du dépistage des malformations artério-veineuses et programmer les examens paracliniques nécessaires, en insistant sur l'importance d'un suivi prolongé ;
- Informer le patient sur les possibilités thérapeutiques ;
- Informer le patient sur la transmission de la maladie et le risque pour les apparentés ;
- Apprécier la qualité de vie, le retentissement psychologique et socio-professionnel.
- A l'âge pédiatrique, d'informer les tuteurs légaux :
 - sur le risque des complications neurologiques rares mais parfois brutales ;
 - sur le risque des MAVP qui peuvent se manifester dès cet âge.

Examen Clinique

– A l'âge pédiatrique

Un examen clinique détaillé est nécessaire en portant une attention particulière aux points suivants :

- Courbe de croissance : mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien ;
- Auscultation pulmonaire et cardiovasculaire, recherche de cyanose, mesure de la saturation transcutanée en oxygène (SaO₂) en position assise et couchée (orthodéoxie) ;
- Examen neurologique incluant une auscultation cérébrale et spinale pour dépister d'éventuelles MAV cérébrales ou spinales ;

– A l'âge adulte

Un examen clinique détaillé est nécessaire en portant une attention particulière aux points suivants :

- âge, poids, taille, pression artérielle, mesure de la saturation transcutanée en oxygène (SaO₂) (assis et couché) ;
- auscultation avec recherche de souffle thoracique et cardiaque ;
- signes d'insuffisance cardiaque ;
- signes d'hypoxémie chronique ;
- signes d'anémie ;
- examen de l'abdomen avec recherche d'un souffle artériel en regard du foie ;
- examen neurologique à la recherche de signes de localisation ;
- en fonction du contexte, un examen clinique ORL pour apprécier le nombre et les localisations des lésions muqueuses ainsi que la présence ou non d'une perforation de la cloison nasale.

Bilan d'extension de la maladie : examens paracliniques

– A l'âge pédiatrique :

Malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP)

- La recherche de MAVP doit être réalisée **systématiquement chez tout enfant symptomatique** au plan respiratoire et/ou ayant une saturation en air ambiant abaissée (1,2). Un scanner thoracique volumique « basse dose » **sans injection de produit de contraste**, étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) et MPR (Multiplanar Reformation), visualisé dans les

trois plans de l'espace (axial, coronal et surtout sagittal), est recommandé (6).

- Chez les **enfants asymptomatiques**, le dépistage de ces MAVP doit être proposé avant l'adolescence, période à laquelle les premières complications peuvent apparaître (7).

Ce dépistage repose sur l'échographie cardiaque de contraste, par un échographiste compétent en cardio-pédiatrie, si l'enfant est coopérant :

- Si l'échographie cardiaque de contraste est réalisable et ne montre pas de shunt, la réalisation du scanner n'est pas recommandée.
 - 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** « basse dose » est recommandée.
 - Si l'échographie n'est pas réalisable, un scanner « basse dose » sans injection pourra être réalisé d'emblée.
- En cas de bilan initial sans anomalie, un **nouveau bilan devra être réalisé après l'adolescence** car les MAVP sont évolutives à cette période et de très petites MAVP peuvent devenir significatives (8).

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.

Anomalies vasculaires cérébrales et spinales

A l'âge pédiatrique, il est recommandé d'informer les tuteurs légaux sur le risque des complications neurologiques rares mais parfois sévères et sur les symptômes devant faire consulter en urgence (céphalée brutale intense, trouble de vigilance, convulsions, déficit neurologique focalisé, ...).

Il peut alors être proposé aux enfants chez lesquels le diagnostic de maladie de Rendu-Osler est cliniquement certain et/ou qui sont porteurs du variant pathogène familial, la réalisation d'une IRM cérébrale et spinale **sans anesthésie générale**, donc soit avant l'âge de 4 mois, soit à partir de l'âge où l'enfant devient coopérant.

Toutefois, le bénéfice de ce dépistage précoce n'a pas été démontré et les recommandations européennes et internationales divergent sur cette question (2,3).

Par ailleurs, des MAV cérébrales peuvent apparaître dans l'enfance alors qu'une première IRM était normale.

Actuellement ce dépistage concerne surtout les familles avec des antécédents liés à des complications précoces de MAV neurologiques.

Anomalies vasculaires digestives

Il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des angiodysplasies digestives sans signe d'appel car les actions préventives n'ont pas montré actuellement leur utilité.

L'exploration digestive se justifie uniquement devant un signe d'appel : hémorragie digestive extériorisée, carence martiale et/ou anémie inexpliquée ou subitement aggravée.

Les formes rares liées à des variants pathogènes du gène *SMAD4* associent un tableau de maladie de Rendu-Osler et de polypose juvénile avec prédisposition aux cancers digestifs. Chez ces patients, la surveillance de l'endoscopie digestive est recommandée à partir de l'âge de 12-15 ans (à adapter en fonction du contexte en suivant les recommandations spécialisées (9)).

– A l'âge adulte

Anémie et carence martiale

Réalisation d'une numération formule sanguine avec ferritinémie pour rechercher systématiquement une anémie et une carence martiale.

Malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP)

Leur recherche doit être systématique chez un patient nouvellement diagnostiqué (2).

Le type de dépistage dépendra des possibilités du centre prenant en charge le patient et reposera sur une échographie cardiaque de contraste ou sur un examen scanographique :

- Le dépistage de MAV pulmonaires par une échographie cardiaque de contraste en première intention, sera réalisé par un médecin expérimenté. Si cette échographie réalisée dans de bonnes conditions ne met pas en évidence d'anomalie, 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 volumique à visée diagnostique, **sans injection**, « basse dose », étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) et MPR (Multiplanar Reformation), dans les trois plans de l'espace : en axial, en coronal et surtout en sagittal (10). Un protocole de scanner avec optimisation de la dose de rayons X de type « ultra-basse dose » peut être proposé en fonction de l'expérience des centres (11).

Anomalies vasculaires hépatiques

Selon les recommandations internationales (1,2) et celles de l' European Association for the Study of the Liver (EASL) (12) et en l'état actuel des connaissances, le dépistage comporte, en première intention, une échographie avec doppler hépatique avec mesures du diamètre des vaisseaux (classification de Buscarini, cf. [Annexe 3](#)).

Le bilan initial comprend également une échographie cardiaque avec notamment une **évaluation du débit cardiaque, de l'index cardiaque** et des pressions pulmonaires. Un cathétérisme cardiaque droit peut être nécessaire pour confirmer l'hypertension pulmonaire et préciser ses caractéristiques.

L'identification et la description précise des manifestations de la maladie de Rendu-Osler, pourront faire appel aux techniques de scanner, d'imagerie par résonance magnétique (IRM), sans et avec produit 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, du fait du risque particulier de complications hémorragiques, 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). Une cytolyse hépatique majeure ou une insuffisance hépatocellulaire doivent faire rechercher une pathologie associée.

Anomalies vasculaires cérébrales et spinales

Malgré l'absence de bénéfice démontré, il peut être proposé aux patients, après information sur les risques thérapeutiques, la réalisation d'une imagerie cérébrale et spinale non invasive (IRM de préférence) pour le dépistage de malformations artério-veineuses cérébrales ou médullaires (2,3).

Il n'est plus 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 (pas de contre-indication à l'analgésie péridurale) (2).

Anomalies vasculaires digestives

Il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des angiodysplasies digestives 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 ou anémie et/ou carence martiale inexpliquée ou subitement aggravée.

L'exploration digestive doit comprendre une gastroscopie et une coloscopie qui pourront être complétées par une vidéocapsule si besoin.

Les formes rares liées aux variants pathogènes du gène *SMAD4* associent un tableau de maladie de Rendu-Osler et de polypose juvénile avec prédisposition aux cancers digestifs. Chez ces patients, la surveillance de

l'endoscopie digestive est recommandée tous les 1-3 ans à partir de l'âge de 12-15 ans, conformément aux recommandations d'experts (9).

Etude génétique

– A l'âge pédiatrique

Les tuteurs légaux doivent être informés du risque de transmission de 50 % à chaque enfant d'un parent atteint de la maladie.

Chez l'enfant asymptomatique, il n'est pas possible d'exclure la présence de la maladie sans recourir à un test génétique du fait de la faible expressivité clinique de la maladie à cet âge.

Dans la mesure où un diagnostic et une prise en charge des MAV pulmonaires peuvent être réalisés chez l'enfant, un dépistage génétique pré-symptomatique peut être proposé après discussion et information avec les tuteurs légaux et l'enfant. Un entretien psychologique pour l'enfant est recommandé.

L'âge optimal pour ce dépistage pré symptomatique n'est pas fixé avec précision mais la période entre 7 et 10 ans semble la plus adaptée.

Le dépistage sur sang de cordon n'est pas systématique et a pour objectif de proposer une IRM cérébrale et médullaire entre 1 et 4 mois. Son intérêt n'a pas été démontré mais il peut être proposé dans de rares cas, en fonction notamment de l'histoire familiale (cf [paragraphe dédié](#)).

– A l'âge adulte

La recherche d'un variant pathogène (ou probablement pathogène) dans les gènes *ACVRL1*, *ENG*, *SMAD4* et *GDF2* par séquençage haut débit est proposée à tout patient dont le diagnostic est cliniquement certain ou possible (au moins 2 critères de Curaçao), et sera de préférence associé à une étude des gènes *EPHB4* et *RASA1* dont l'expression phénotypique est parfois proche de la maladie de Rendu-Osler (13).

En cas de négativité de ce panel de gènes dans une famille comprenant plusieurs individus avec un diagnostic cliniquement certain, une étude du génome complet peut être proposée, notamment pour rechercher des remaniements chromosomiques équilibrés et variants introniques profonds.

Une recherche du variant familial doit être proposée aux sujets apparentés au 1^{er} degré du sujet atteint confirmé génétiquement, même s'ils sont asymptomatiques, dans le respect des lois de bioéthique.

Conformément à la loi, les résultats du test génétique doivent être donnés au patient par le médecin ou le conseiller en génétique prescripteur lors d'une consultation au sein de laquelle sera délivrée une information génétique adaptée.

Une consultation avec un médecin généticien ou un conseiller en génétique peut être proposée.

Dans certaines circonstances exceptionnellement graves, la réalisation d'un diagnostic préimplantatoire ou prénatal peut être discutée au cas par cas et soumis à une commission pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

1.4 Annonce du diagnostic

Elle doit être organisée par un centre expert ou des structures ou des professionnels en lien avec les centres experts 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, familiales, socio-professionnelles et environnementales du patient. Un soutien psychologique peut être proposé, en fonction des ressources locales disponibles.

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

A l'issue de cette annonce, il est utile d'informer le patient de l'existence d'une association nationale de patients : AMRO-HHT (<https://amro-hht-france.org/>). Cette association a pour objectifs de soutenir, conseiller, représenter et informer les patients via divers supports : livret explicatif, lettres d'information pluriannuelles, journées d'information en présentiel, webinaires...

Un guide a été édité par l'HAS sur ce thème. Il est disponible à cette adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique

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.

Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs

- Traiter les manifestations hémorragiques et l'anémie ;
- Eviter les complications liées aux malformations artério-veineuses viscérales ;
- Évaluer le retentissement scolaire et/ou professionnel, familiale et/ou sociale, et psychologique ;
- Accompagner le patient dans le développement de ses connaissances de la maladie et de ses compétences d'auto-soin ;
- Améliorer sa qualité de vie.

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire du patient repose sur une coopération pluriprofessionnelle entre les différents acteurs, coordonnée par le médecin hospitalier référent du centre expert, dans le cadre de consultations, d'hospitalisations de jour et/ou de courtes durées, en lien avec le médecin traitant. Cette collaboration peut impliquer les acteurs suivants :

- le médecin coordonnateur du centre expert ;
- les médecins des spécialités suivantes (liste non exhaustive, par ordre alphabétique) : cardiologie, dermatologie, génétique médicale, hématologie, hépato-gastro-entérologie, imagerie médicale et radiologie interventionnelle, médecine générale, médecine interne, médecine vasculaire, neurochirurgie, neuroradiologie interventionnelle, oto-rhino-laryngologie, pédiatrie, pneumologie ;
- le médecin traitant ;
- le conseiller en génétique ;
- la psychologue ;
- l'infirmière ;
- l'assistante sociale ;
- le secrétariat du centre.

2.3 Prise en charge thérapeutique

Il est essentiel que ces patients soient suivis par un centre expert, en collaboration avec le médecin traitant.

Prise en charge des épistaxis

- 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 nasotrachéale et toute introduction de sonde ou écouvillon dans les fosses nasales, en raison du risque de déclenchement d'épistaxis pendant la procédure.
- Sont à conseiller dans tous les cas : Les mesures évitant la dessiccation muqueuse : systèmes humidificateurs de l'air ambiant, humidification pluriquotidienne avec **mise en place de corps gras en spray ou en pommade**, lavage si nécessaire avec du sérum physiologique. Un exemple d'ordonnance type est proposé en [annexe 4](#).
- Parmi les traitements médicaux de type thrombostatique, seul l'**acide tranexamique** (anti-fibrinolytique) a une efficacité démontrée à la posologie de 1 g x 3 par jour *per os* avec une diminution modérée de la durée des épistaxis (14).
- Parmi les traitements locaux non chirurgicaux, seul le **tacrolimus en pommade** a été montré comme efficace dans une étude de phase 2 (15). Les mousses hémostatiques avec ou sans thrombine peuvent être utilisées de manière empirique. Le bevacizumab en spray nasal n'est pas recommandé du fait de l'absence d'efficacité objectivée dans deux études randomisées (16,17).
- La prise en charge des épistaxis chroniques sévères avec retentissement important sur la qualité de vie et résistantes à l'humidification et aux traitements cités ci-dessus, peut nécessiter le recours aux thérapeutiques suivantes au sein des centres experts :
 - Obstruction nasale non permanente (cotons vaselinés, dispositif de compression externe...) (18);
 - Injections de colles biologiques ou de produits sclérosants ou d'anti-angiogéniques (19);
 - Photo-coagulation par laser (APC, KTP, Nd-YAG, diode) (20);
 - Radiofréquence sous-muqueuse (21);
 - Embolisation artérielle sélective isolée ou associée aux techniques précédentes (réservée aux branches de l'artère carotide externe) (22);
 - Ligatures artérielles : artères sphéno-palatines, ethmoïdales antérieures ;

- Opération de Saunders ou dermoplastie ou septodermoplastie sans ou avec greffe (cellules amniotiques, cellules de muqueuse jugale cultivées ou lambeau cutané) (23);
- Obstruction nasale de Young uni ou bilatérale. Bien qu'il existe des données publiées en faveur de son efficacité (24), ses retentissements divers, entre autre psychologiques, semblent importants. Elle doit être précédée d'une obstruction non permanente pendant au moins un mois afin d'en évaluer sa tolérance.

Il est important de noter qu'il n'existe pas d'essai clinique randomisé comparant l'efficacité de ces techniques à long terme.

- Un traitement anti-angiogéniques par bevacizumab intraveineux peut être proposé en cas d'épistaxis responsables d'une anémie sévère (nécessitant des transfusions de globules rouges et/ou des perfusions de fer répétées) (25). Les modalités d'utilisation du bevacizumab sont détaillées dans l'[annexe 5](#). Des traitements anti-angiogéniques oraux sont en cours d'étude dans cette indication (pazopanib, nintedanib, dérivés de la thalidomide).
- Traitements des épistaxis aiguës sévères. Le traitement des épistaxis prolongées et/ou à fort débit peut comporter dans l'urgence :
 - des techniques de compression,
 - des **méchages avec des matériaux spongieux et résorbables**,
 - l'utilisation de dispositifs gonflables spécifiques (par exemple : RapidRhino®),
 - exceptionnellement, l'embolisation sélective ou une ligature chirurgicale des branches de la carotide externe.
- **L'antibioprophylaxie** doit être discutée lors de tout geste endonasal, même pour des méchages d'une durée inférieure à 48 h du fait du risque infectieux particulier présenté par ces patients. Elle est **indispensable en cas de méchage supérieur à 48 h**. Elle est détaillée dans l'[annexe 6](#).
- Les **traitements anticoagulants ou antiagrégants ne sont pas contre-indiqués de façon absolue**. L'évaluation bénéfices/risques doit être discutée au cas par cas. Les différents paramètres à prendre en compte sont résumés dans l'[annexe 7](#). L'instauration de tels traitements mérite une coordination étroite des praticiens impliqués et un avis auprès d'un centre expert.

2.3.2 Prise en charge de l'anémie et de la carence martiale

La carence martiale est une complication fréquente de la maladie de Rendu-Osler et peut **altérer significativement la qualité de vie** même en l'absence d'anémie.

Le diagnostic repose essentiellement sur le dosage de la **ferritine sérique**, en l'absence de syndrome inflammatoire sous-jacent. Le seuil de ferritinémie à retenir n'est pas consensuel et doit être discuté en fonction du contexte (âge, sexe, comorbidité). Un seuil d'au moins 25 µg/L est généralement proposé (26).

La supplémentation martiale est conseillée pour tous les patients qui ont des épistaxis répétées et/ou des saignements digestifs **responsables d'une carence martiale, même sans anémie**.

La voie orale est à privilégier en première intention. Les différents éléments à prendre en compte sont détaillés dans l'[annexe 8](#).

Les patients ayant une intolérance au fer per os ou une anémie persistant malgré une supplémentation orale peuvent bénéficier **d'injections intraveineuses de fer**. Deux préparations intraveineuses de fer sont actuellement commercialisées en France : le saccharate de fer (Venofer®) et le carboxymaltose ferrique (Ferinject®). Des réactions allergiques sont possibles, nécessitant une administration dans une structure médicale adaptée (en hôpital de jour ou via une structure d'hospitalisation à domicile).

3

L'utilisation répétée de fer IV (carboxymaltose ferrique essentiellement) peut provoquer l'apparition d'une **hypophosphatémie** qui peut se compliquer d'une **ostéomalacie** (douleurs osseuses, fracture de fatigue, fatigabilité musculaire). Les éléments à prendre en compte pour la gestion de ce risque sont détaillés dans l'[annexe 9](#).

Les transfusions doivent être réalisées en fonction du contexte individuel de chaque patient et en accord avec les recommandations de la HAS⁴. **Le seuil transfusionnel doit être régulièrement réévalué et adapté au contexte**. Il existe un décalage de plusieurs heures entre la survenue d'une épistaxis abondante et l'apparition ou l'aggravation de l'anémie. Ce paramètre doit être pris en compte dans la décision de transfuser un patient en urgence.

³ 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

⁴ 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

Une fiche Orphanet pour les situations d'urgence est disponible à cette adresse :

<https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/fr/Telangiectasie HemorragiqueHereditaire FR fr EMG ORPHA774.pdf>



La source de la spoliation sanguine doit être identifiée et, dans la mesure du possible, un traitement spécifique de la cause de l'anémie doit être effectué.

En cas d'anémie dépendante de transfusions et/ou d'injection de fer IV régulière, la mise en place d'un traitement anti-angiogénique peut être discutée. Le **bevacizumab est le traitement de première intention dans cette situation**. Les principaux éléments à prendre en compte dans la décision thérapeutique sont détaillés dans l'[annexe 5](#).

Il est important d'évaluer avec un centre expert la balance bénéfiques/risques avant la prescription de traitements antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants chez un patient en anémie chronique. Les différents éléments à prendre en compte sont détaillés dans l'[annexe 7](#).

2.3.3 Prise en charge des malformations artério-veineuses pulmonaires

Tout patient porteur de 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 (cf [annexe 6](#)) ;
- du risque d'embolie gazeuse paradoxale qui contre-indique la pratique de la plongée sous-marine avec bouteille ;
- du risque d'embolie cruriale, principalement cérébral.

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, même chez un patient asymptomatique (10). Cette procédure est possible dès 1 mm de diamètre de l'artère afférente (la règle est 3 mm est abandonnée), en privilégiant les MAVP les plus volumineuses pour éviter la migration du matériel d'embolisation. Chez l'adulte, cette procédure est le plus souvent réalisée sous anesthésie locale.

Les dispositifs d'occlusion sont variés et leur choix est laissé à l'appréciation du radiologue interventionnel en fonction de l'angio-architecture de la MAVP, au mieux appréciée par les reconstructions tridimensionnelles du scanner ou d'une angio-IRM et de son expérience. De nouveaux dispositifs, initialement dédiés à la neuroradiologie interventionnelle, permettent l'occlusion du sac lui-même avec ou sans occlusion de l'artère afférente.

Concernant l'antibioprophylaxie au moment de la vaso-occlusion, les dernières recommandations formalisées d'experts doivent s'appliquer (27).

En cas de retentissement vital maternel et/ou fœtal, les MAVP découvertes chez une femme enceinte peuvent être vaso-occluses en cours de grossesse par des équipes expérimentées et multidisciplinaires.

Prise en charge des atteintes vasculaires hépatiques

Pour rappel, le retentissement des MAV hépatiques est surtout cardiaque, d'installation progressive et donc souvent trompeur. Le traitement médical sera adapté à la manifestation :

- cardiaque (hyper-débit par shunt intra hépatique) : optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque, correction de l'anémie, prise en charge de l'arythmie ;
- hypertension portale : traitement des varices œsophagiennes, de l'ascite ;
- cholangite ischémique : traitement de la douleur.

Les mesures chirurgicales (ligature de l'artère hépatique) ou interventionnelles (embolisation de branches de l'artère hépatique) ne sont pas recommandées du fait du risque particulier de complications, notamment ischémiques.

L'indication d'une **transplantation hépatique pourra être discutée en cas de nécrose biliaire, d'hypertension portale ou d'insuffisance cardiaque** symptomatique malgré un traitement adapté, et devra faire l'objet d'une concertation au sein d'un groupe d'experts, en réunion multidisciplinaire (la maladie de Rendu-Osler est une exception au score de transplantation hépatique MELD).

Le **bevacizumab a montré son efficacité dans la diminution du débit cardiaque** chez les patients avec un hyper débit cardiaque avec toutefois une rechute après l'arrêt du traitement (28). La prescription d'un traitement anti-angiogénique ne doit toutefois pas retarder la réalisation d'une éventuelle transplantation hépatique, notamment chez les patients approchant de l'âge limite pour cette procédure. Les modalités de prescription du bevacizumab sont détaillées dans [l'annexe 5](#).

Les anévrysmes artériels (rénaux, spléniques) peuvent être chez ces patients porteur d'une maladie de Rendu-Osler (29). Leur prise en charge repose sur

les recommandations applicables à la population générale, faute d'étude spécifique à la maladie de Rendu-Osler.

Prise en charge des malformations artérioveineuses neurologiques

La stratégie de traitement interventionnel ou de surveillance clinico-radiologique devra être discutée au sein d'un groupe d'experts ou en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), étant donné le faible risque hémorragique de ces MAV.

Le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales et spinales doit être réalisé dans un centre expérimenté pour les maladies neuro-vasculaires et disposant d'une unité de neuroradiologie interventionnelle.

Différentes techniques peuvent être utilisées : intervention neuroradiologique endovasculaire, neurochirurgie et radiochirurgie (pour les MAV non hémorragiques).

Prise en charge des angiodysplasies digestives

Le traitement endoscopique des télangiectasies gastro-intestinales hémorragiques utilise de préférence la coagulation au laser plasma argon ou les injections d'aetoxysclérol. Les examens endoscopiques ne permettent en général pas de traiter l'ensemble des lésions et ne doivent pas être répétés de manière systématique.

Un traitement par bevacizumab peut être discuté avec les centres experts devant des hémorragies digestives responsables de transfusions en globules rouges ou de perfusions de fer répétées. La sandostatine et le thalidomide (ou ses dérivés) peuvent également se discuter.

Prise en charge des télangiectasies cutanées

Elle sera adaptée en fonction de la gêne du patient et pourra être médicale, par laser ou même chirurgicale.

Autres prises en charge

- Il n'y a pas de contre-indication à la mise en place d'implant dentaire ;
- Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'un dispositif intra-utérin. La prescription d'une contraception ne bénéficie d'aucune recommandation spécifique. Il n'y a pas de risque d'hémorragie gynécologique connu en lien avec la maladie de Rendu-Osler ;
- La plongée sous-marine avec bouteille peut être autorisée en l'absence de MAVP, vérifiée par tomodensitométrie (TDM) thoracique et/ou échographie transthoracique (ETT) de contraste datant de moins de 5 ans ;

2.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à l'accompagner dans l'acquisition de compétences d'auto-soins 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.

La participation à un programme d'ETP fait partie intégrante du parcours de soins du patient (loi HPST 22/07/2019). Elle doit être proposée à tous les patients, de préférence à distance de la phase initiale de diagnostic et de prise en charge, pour lui laisser le temps d'intégrer un minimum de connaissances et de savoirs expérimentiels sur la maladie. Cette participation, volontaire, est effectuée par une équipe pluriprofessionnelle formée à l'ETP. Elle peut prendre la forme de séances individuelles ou collectives. Les patients intervenants font partie intégrante des programmes d'ETP.

La liste des programmes d'ETP actifs pour la maladie de Rendu-Osler est disponible sur le site de la filière FAVA-Multi (<https://favamulti.fr/parcours-patient/etp/>) ou via le site de l'AMRO-HHT (<https://amro-hht-france.org/>).

Tableau récapitulatif des principaux thèmes abordés en ETP « Maladie de Rendu-Osler » avec les objectifs pédagogiques associés

Thèmes	Objectifs pédagogiques
Connaissances de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Développer ses connaissances de la maladie de Rendu-Osler (atteintes, symptomatologie et complications possibles) • Développer ses capacités à expliquer la maladie à un tiers • Sensibiliser son entourage familial au dépistage • S'impliquer dans le suivi de sa maladie et ses traitements • Développer ses compétences à faire face aux problèmes occasionnés par la maladie • Découvrir les ressources existantes
Epistaxis	<ul style="list-style-type: none"> • Développer ses compétences à mettre en place des gestes favorisant la diminution de la fréquence et/ ou de l'intensité des épistaxis (hygiène nasale quotidienne, lubrification des fosses nasales...) • Développer ses compétences à gérer les épistaxis en phase aiguë et à adapter la conduite à tenir en fonction de leur durée et intensité • Développer ses capacités à communiquer efficacement avec les professionnels des urgences en cas de difficultés à arrêter une épistaxis • Connaître les gestes contre-indiqués (intubation nasale, utilisation de mèches non résorbable, utilisation d'aspirine sans avis médical...)
MAVP	<ul style="list-style-type: none"> • Développer ses connaissances des mécanismes physio-pathologiques des MAVP • Développer ses connaissances des complications des MAVP et leurs symptomatologies respectives afin de pouvoir les identifier et réagir rapidement • Développer ses connaissances des gestes préventifs à adopter lorsqu'on a des MAVP (antibioprophylaxie avant tout geste invasif, contre-indication de la plongée sous-marine avec bouteille) • Comprendre l'importance du suivi régulier par réalisation régulière d'un scanner thoracique
Vivre mieux avec la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Développer ou enrichir ses compétences d'adaptation à la maladie (gestion du stress, connaissance et mobilisation de ses droits sociaux) • Echanger avec d'autres patients afin de découvrir d'autres manières de percevoir et de vivre avec la maladie, rompre avec l'éventuel sentiment d'isolement (maladie rare)

2.5 Accompagnement psychologique et qualité de vie

Un accompagnement psychologique doit être proposé à tous les patients et particulièrement à certains moments plus sensibles de la prise en charge médicale comme l'annonce du diagnostic, l'adolescence, les projets de grossesse ou l'évolution de la maladie.

Une échelle de mesure de la qualité de vie spécifique à la maladie de Rendu-Osler (QoL-HHT) a été développée. Elle permet d'évaluer l'impact de la maladie sur les différents domaines de la qualité de vie (limitations physiques, inquiétude liée aux saignements et à l'évolution de la maladie, relations sociales, relations avec les professionnels de santé et expérience vécue de la maladie) et de proposer aux patients une prise en charge médico-psychosociale adaptée aux difficultés rencontrées. Cet outil de mesure est disponible en [annexe 11](#).

Le livret « *La maladie de Rendu-Osler tu connais ?* » peut être remis aux jeunes patients à partir de 8 ans pour leur apporter une information complète et adaptée à leurs questionnements.

La filière FAVAMULTI propose l'accès à distance à une équipe de psychologues (<https://favamulti.fr/parcours-patient/aide-psychologique/>).

2.6 Prise en charge sociale

Les complications de la maladie doivent être prises en charge en milieu spécialisé adapté et peuvent 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 30⁵.

Si besoin, le patient pourra être dirigé vers les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH).⁶

La filière FAVAMULTI a regroupé des ressources utiles à la prise en charge sociale des patients à cette adresse : <https://favamulti.fr/parcours-patient/medico-social/>

Les professionnels de la santé et les patients doivent être informés de l'existence d'une association nationale de patients par les centres experts. Cette association, AMRO-HHT France, contribue à une meilleure prise en charge globale de la maladie de Rendu-Osler par le biais d'une coopération avec les patients, leurs familles et les soignants.

⁵ ALD 1 Accident vasculaire invalidant, ALD 5 Insuffisance cardiaque grave, ALD 30 Tumeur maligne

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.

Suivi à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte

3.1 Objectifs

- Surveiller l'évolution de la maladie ;
- Prévenir les complications liées aux MAV viscérales ;
- Informer les patients des protocoles cliniques et thérapeutiques en cours.

3.2 Professionnels impliqués

Le suivi multidisciplinaire du patient repose sur une coopération pluriprofessionnelle entre les différents acteurs, coordonnée par le médecin hospitalier référent du centre expert, dans le cadre de consultations, d'hospitalisations de jour et/ou de courtes durées, en lien avec le médecin traitant. Cette collaboration peut impliquer les acteurs suivants :

- le médecin coordonnateur du centre expert ;
- les médecins des spécialités suivantes (liste non exhaustive, par ordre alphabétique) : cardiologie, dermatologie, génétique médicale, hématologie, hépato-gastro-entérologie, imagerie médicale et radiologie interventionnelle, médecine générale, médecine interne, médecine vasculaire, neurochirurgie, neuroradiologie interventionnelle, oto-rhino-laryngologie, pédiatrie, pneumologie ;
- le médecin traitant ;
- le conseiller en génétique ;
- la psychologue ;
- l'infirmière ;
- l'assistante sociale ;
- le secrétariat du centre.

3.3 Consultations au sein du centre expert

Le patient est invité à consulter le centre expert, éventuellement en téléconsultation, au moins tous les 2 ans lorsque son état clinique est stable.

La fréquence de réalisation des examens est donnée à titre indicatif ci-dessous mais doit être adaptée à chaque patient.

La quantification des épistaxis par des grilles spécifiques ou une application informatique dédiée est utile pour apprécier les facteurs influençant l'évolution des saignements à l'échelle individuelle. Un exemple de grille d'épistaxis est en [annexe 12](#). L'application ROSE créée par l'association de patient AMRO-HHT-France est disponible à cette adresse : <https://amro-hht-france.org/appli-rose/>

3.4 Surveillance paraclinique

Malformations Artério-Veineuses Pulmonaires (MAVP)

- Si le dépistage initial ne met pas en évidence de MAVP, les examens de dépistage doivent être répétés, selon les mêmes modalités, en fonction du contexte clinique, habituellement tous les 5 ans. Chez l'adulte, certaines études seraient en faveur d'espacer à 10 ans, aucune MAVP n'apparaissant 5 ans après un premier examen négatif (30).
- Chez les patients présentant de micro-MAVPs jugées non embolisables, les examens peuvent être plus rapprochés (3 ans), notamment avant une grossesse.
- Un bilan de dépistage normal durant l'enfance devra être à nouveau réalisé après l'adolescence.
- Chez les patients ayant eu une occlusion de MAVPs, le premier contrôle est le plus souvent réalisé à 6-12 mois après le geste afin de s'assurer de la bonne occlusion. En cas de suspicion de non occlusion, l'angio-IRM peut être utile car moins sensible aux artéfacts métalliques.
- En cas de MAVP déjà connue (embolisée ou non) ou d'échographie cardiaque avec épreuve de contraste précédemment positive, il est recommandé d'effectuer cette surveillance par un scanner thoracique et de ne pas renouveler l'échographie cardiaque avec épreuve de contraste.
- Le choix du protocole de scanner thoracique pour la surveillance est laissé à l'appréciation du radiologue. Dans le cas d'un scanner thoracique sans injection, le diamètre de la veine efférente au plus proche du sac anévrysmal peut être utilisé comme marqueur de reperméabilisation. Un diamètre égal ou supérieur à 2,5 mm est un marqueur de reperméabilisation (31).

Atteinte vasculaire hépatique

- En l'absence d'atteinte hépatique clinique ou échographique, la surveillance par écho-doppler hépatique pourra être espacée à un intervalle de 5 ans.
- En présence d'une atteinte échographique isolée, une surveillance de l'écho doppler et de l'échocardiographie (avec mesure du débit cardiaque) est conseillée tous les 3 ans.
- En présence de signes cliniques secondaires à la localisation hépatique de la maladie, la surveillance doit comporter une échographie cardiaque avec mesure du débit cardiaque tous les ans.

Malformations artérioveineuses cérébrales et spinales

- Il n'existe pas de consensus actuellement concernant la surveillance de ces MAV.
- En l'absence de signe neurologique, l'intérêt d'un suivi systématique n'a pas été montré (3).

Tableau récapitulatif du suivi

Le tableau ci-dessous propose une base de surveillance clinique, biologique et radiologique, à adapter au cas spécifique de chaque patient.

En cas de variant pathogène sur le gène *SMAD4*, il convient d'appliquer également les recommandations spécifiques relatives à la surveillance de la polypose digestive et du risque de dilatation aortique.

Centre de référence ou centre de compétence	Consultation au moins une fois tous les 2 ans
Médecin traitant	Surveillance clinique et surveillance adaptée de la NFS et de la ferritine
Consultation ORL	Selon la fréquence et l'intensité 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 avec un scanner tous les 3 ans : <ul style="list-style-type: none">- si MAVP surveillées et/ou traitées- si micro MAVP jugées non embolisables- avant une grossesse.
Examens complémentaires à visée hépatique (échographie doppler)	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.

<p>Examens complémentaires digestifs (endoscopies, vidéocapsule)</p>	<p>Seulement en cas de saignement extériorisé ou d'anémie inexpliquée.</p> <p>Patients <i>SMAD4</i> : suivi endoscopique selon les recommandations gastroentérologiques en vigueur.</p>
<p>Consultation en cardiologie avec échographie cardiaque</p>	<p>Tous les ans et selon les besoins en cas de retentissement clinique de l'atteinte hépatique (dyspnée).</p> <p>Patients <i>SMAD4</i> : échographie pour mesure des dimensions de l'aorte ascendante et surveillance de l'état valvulaire selon les recommandations cardiologiques en vigueur.</p>
<p>Examens complémentaires à visée neurologique ou neuro radiologie interventionnelle (IRM cérébrale et spinale)</p>	<p>Proposition d'une IRM cérébrale et médullaire après information éclairée sur la fréquence des anomalies vasculaires et leurs risques de complications.</p> <p>En cas d'anomalie, le rythme de surveillance est à discuter en fonction des lésions par un centre expert de neuroradiologie interventionnelle.</p>

Particularités chez la femme enceinte

La majorité des grossesses chez les patientes atteints par la maladie de Rendu-Osler se déroulent sans complications mais celles-ci peuvent être sévères quand elles surviennent (32).

Il est recommandé de renforcer la surveillance de la NFS et de la ferritine au cours de la grossesse car la carence martiale est plus fréquente dans cette situation.

Durant la grossesse, une supplémentation martiale par voie orale doit être privilégiée. En cas d'échec ou d'intolérance, les données de pharmacovigilance sont rassurantes concernant l'utilisation du carboxymaltose ferrique et du saccharate de fer par voie intraveineuse pendant la grossesse (<https://www.lecrat.fr/>).

Il n'est pas nécessaire de disposer d'une IRM médullaire pour autoriser l'analgésie péridurale lors de l'accouchement.

Le dépistage des malformations artérioveineuses pulmonaires et leur traitement est fortement conseillé avant toute grossesse car les MAVP peuvent se majorer en taille à cette occasion et devenir symptomatiques avec une mise en jeu du pronostic vital materno-fœtal dans 1 à 2% des cas (hypoxémie, hémoptysie, hémothorax...) (2).

Dans ce contexte, les recommandations sont les suivantes :

- Si la patiente est déjà enceinte lors de sa prise en charge et est asymptomatique, la recherche de MAV pulmonaire peut être réalisée, selon les équipes, par échocardiographie de contraste (pas de contre-indication), ou par scanner volumique « basse dose » sans injection, qui sera idéalement réalisé au début du second trimestre ;
- Si la patiente enceinte présente un retentissement clinique et notamment une hypoxémie évoquant la présence de MAV pulmonaire susceptible de mettre en jeu le pronostic fœtal ou maternel, un scanner thoracique « basse dose » sera proposé quel que soit le terme ;
- D'évoquer l'hypothèse d'une rupture de MAVP en cas d'hémoptysie ou de douleur thoracique en contexte de grossesse, et d'entreprendre des mesures de prise en charge urgentes qui en découlent ;
- D'évoquer l'hypothèse d'une embolie gazeuse secondaire à une MAVP en cas de crise convulsive ou d'accident vasculaire cérébral (permanent ou transitoire) en contexte de grossesse ;
- Les MAVP découvertes chez la femme enceinte peuvent être vaso-occluses en cours de grossesse selon l'avis des équipes expérimentées et multidisciplinaires.

ANNEXES

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

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de cette mise à jour du PNDS « Maladie de Rendu-Osler » :

Groupe de rédacteurs

Pr Marie-France CARETTE, imagerie médicale diagnostique et interventionnelle, centre de compétences de Tenon, Paris ;

Dr Alexandre GUILHEM, médecine interne, centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler, Lyon.

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Laurent ALRIC, médecine interne et hépato-gastro-entérologie, Toulouse ;
- Dr Stephen BINSSE, imagerie médicale et radiologie interventionnelle, Paris ;
- Dr Sandra BLIVET, pneumologie, Paris ;
- Pr Marie-France CARETTE, imagerie médicale diagnostique et Interventionnelle, Paris ;
- Jacques CHABAUX, association AMRO ;
- Dr Laurent CHAUSSAVOINE, médecine vasculaire, Caen ;
- Dr Morgane CORDA, oto-rhino-laryngologie, Dijon ;
- Dr Anne CONTIS, médecine interne, Bordeaux ;
- Pr Pierre DUFFAU, médecine interne, Bordeaux ;
- Dr Sophie DUPUIS-GIROD, génétique, pédiatrie, centre de référence, Lyon ;
- Dr Christian DUVILLARD, oto-rhino-laryngologie, Dijon ;
- Didier ERASME, association AMRO ;
- Sylvie FOURDRINOY, psychologue, Lyon ;
- Dr Giovanni GAUTIER, médecine interne-médecine vasculaire, Nantes ;
- Dr Vincent GROBOST, médecine interne, Clermont-Ferrand ;
- Dr Alexandre GUILHEM, médecine interne, Lyon ;
- Dr Ruben HERMANN, oto-rhino-laryngologie, Lyon ;
- Dr Rose Marie JAVIER, rhumatologue, Strasbourg ;
- Dr Etienne Marie JUTANT, pneumologue, Poitiers ;
- Dr Mallorie KERJOUAN, pneumologie, Rennes ;

- Pr Laurent LACCOURREYE, oto-rhino-laryngologie, Angers ;
- Pr Christian LAVIGNE, médecine interne, Angers ;
- Dr Vanessa LEGUY-SEGUIN, médecine interne, Dijon ;
- Pr Gaetan LESCA, génétique, Lyon ;
- Dr David LUQUE PAZ, infectiologie, Rennes ;
- Dr Pascal MAGRO, pneumologie, Tours ;
- Dr Shirine MOHAMED, médecine interne, Nancy ;
- Dr Morgane MOURGUET, Médecine interne, Toulouse ;
- Aurélien PALMYRE, génétique, Paris ;
- Dr Antoine PARROT, pneumologie, Paris ;
- Dr Johana PRADELLI, pneumologie, Nice ;
- Claire PUGET, infirmière - éducation thérapeutique, Lyon ;
- Dr Sabine REVUZ, médecine interne, La Réunion ;
- Dr Sophie RIVIERE, médecine interne, Montpellier ;
- Dr Murielle RONDEAU, médecine interne, Strasbourg ;
- Dr Laura TOURVIELHE, pharmacie, Lyon ;
- Dr Maud TUSSEAU, génétique, Lyon ;

Groupe de relecture

- Dr Baptiste ANDRE, médecine interne, Marseille
- Dr Stéphane BOUXOM, médecine générale, Saint Etienne
- Dr Xavier LE GUILLOU, génétique, Poitiers
- Dr Hélène MAILLARD, médecine interne, Lille
- Dr Salim SI-MOHAMED, imagerie médicale et radiologie interventionnelle, Lyon

Annexe 2 : Coordonnées des centres experts 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 Pr Christian LAVIGNE
Adresse CHU d'ANGERS, 4 rue Larrey, 49933 ANGERS cedex 9
Service Médecine interne - Immunologie clinique
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 Dr Hélène MAILLARD
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 Dr Baptiste ANDRE
CHU de Marseille Hôpital de la Timone, 264 rue Saint Pierre, 13385
Adresse Marseille
Service Médecine interne
Tel 04.91.38.60.33

Centre de Compétences MONTPELLIER

Chef d'Équipe Dr Sophie RIVIERE
Adresse Hôpital Saint ELOI, av. Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER
Service Médecine Interne et Immunologie Clinique
Tel 04.67.33.73.37

Centre de Compétences NANCY

Chef d'Équipe Dr Shirine MOHAMED
CHU Nancy- I Brabois, Bâtiment Philippe Canton, rue du Morvan, 54500
Adresse VANDOEUVRE-LES-NANCY
Service Médecine interne et immunologie clinique
Tel 03.83.15.41.43

Centre de Compétences NANTES

Chef d'Équipe Dr Olivier ESPITIA
CHU de Nantes, Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricardeau, 44093 NANTES
Adresse Cedex 1
Service Médecine Interne-Médecine Vasculaire
Tel 02.40.08.33.55

Centre de Compétences PARIS Ambroise Paré

Chef d'Équipe Dr Sandra BLIVET
APHP-Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104
Adresse 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 Dr Xavier LE GUILLOU
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 Mallorie KERJOUAN
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 Murielle RONDEAU-LUTZ

Adresse Nouvel Hôpital Civil - 1 place de l'Hôpital 67000 STRASBOURG

Service Médecine interne

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 de Compétences CAEN

Chef d'Équipe Dr Laurent CHAUSSAVOINE

Adresse CHU Caen Normandie – Avenue de la Côte de Nacre 30000 CAEN

Service Médecine vasculaire

Tel 02 31 06 53 27

Centre de Compétences NICE

Chef d'Équipe Dr Johana PRADELLI

Adresse Hôpital Pasteur - 30 Avenue de la Voie romaine 6000 NICE

Service Peumologie

Tel 04 92 03 80 64

Centre de Compétences LA REUNION

Chef d'Équipe Dr Sabine REVUZ

Adresse CHU La Réunion – Site sud - 97448 SAINT-PIERRE LA REUNION

Service Médecine interne

Tel 02 62 35 91 65

Centre associé GENEVE

Chef d'Équipe Dr Laura BOUNAIX & 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-hht-france.org>

Annexe 3 : Classification de Buscarini

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.)

Classification de Buscarini in *Ultraschall in Med* 2004; 25: 1–9 (33)

Annexe 4 : Ordonnance type pour la prise en charge des épistaxis

Consignes à appliquer au quotidien (au choix, en fonction du contexte) :

- Pommade grasse (par exemple : Bloxang® – Homéoplasmine® – HEC® – Vaseline stérile - Vitamine A ou préparation magistrale) : 1 application matin et soir.
- Spray nasal gras (par exemple : GeloSitin® Soin nasal ou préparation magistrale) : 4 à 6 pulvérisations, à appliquer dans chaque narine, plusieurs fois par jour, à éviter au coucher.
- Dispositif de lavage de nez (par exemple : Rhino Horn® ou Respi Mer®) : Lavages des narines, matin et soir avant la pommade.

Consignes de prévention des saignements de nez :

- Ne pas s'exposer à la chaleur (alimentation et boissons tièdes ou froides, éviter le soleil, les efforts physiques, et les douches trop chaudes) ;
- Ne pas se moucher trop fort ;
- Ne pas éternuer par le nez ;
- Eviter la consommation d'alcool (vasodilatateur).

Consignes en cas de saignement actif important :

- Evacuer les caillots ;
- Comprimer les narines avec 2 doigts, tête droite ou légèrement penchée en avant, pendant 10 min sans s'arrêter. Ce geste peut s'avérer inefficace en cas de saignement postérieur ;
- Sucrer des glaçons.

Annexe 5 : Utilisation du bevacizumab au cours de la maladie de Rendu-Osler

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF qui inhibe l'angiogénèse anormale liée à la maladie de Rendu-Osler.

Son efficacité est reconnue dans 2 indications :

- atteinte hépatique sévère avec un retentissement cardiaque à type d'hyper débit associé à une dyspnée ;
- forme hémorragique sévère (ORL et/ou digestive) de la maladie avec dépendance aux transfusions et/ou au fer intraveineux.

Ce traitement doit être validé par un centre expert. Une RCP nationale permet de discuter des cas complexes.

Les principaux risques à prendre en compte sont : l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle (HTA), l'apparition d'une protéinurie, les réactions immunoallergiques à la perfusion, l'apparition ou l'aggravation de troubles trophiques (ulcères artériels ou veineux), les **troubles de la cicatrisation post chirurgicale** (arrêt du traitement 28j avant une chirurgie lourde, reprise du traitement 28j après ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée) et le risque thromboembolique veineux ou artériel.

Le schéma posologique utilisé est le suivant : 5 mg/kg tous les 14 j pendant 6 perfusions (traitement d'induction) puis 5 mg/kg tous les 1 à 6 mois en fonction des besoins (traitement d'entretien).

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique se fait au terme du traitement d'induction puis tous les 3 à 6 mois. Il est important de faire un suivi précis à l'un d'un maximum de critères d'évaluation (grilles d'épistaxis, hémoglobine, besoins en fer IV ou en transfusion...) car les pertes hémorragiques de la maladie de Rendu-Osler ont naturellement une variabilité importante.

En cas d'efficacité non satisfaisante (persistance des besoins en transfusion ou fer IV), il est important de contrôler le taux résiduel de bevacizumab et d'en discuter en RCP nationale.

Le protocole de suivi ci-dessous est proposé.

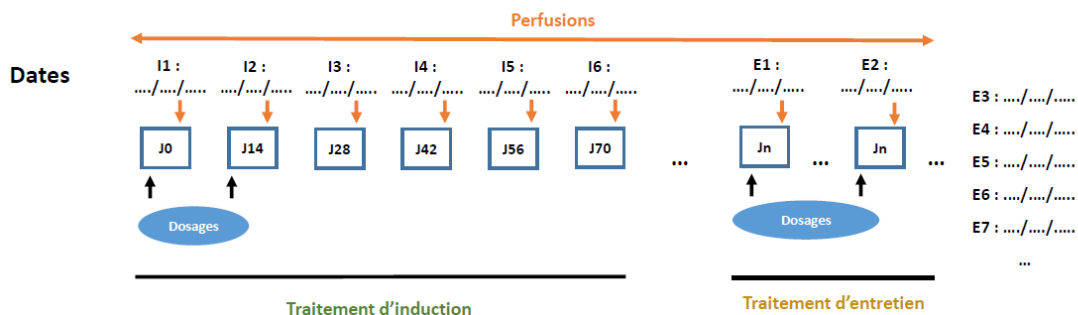
Suivi des patients traités par bevacizumab

Adaptation de la posologie en fonction de la concentration résiduelle de bevacizumab

Dosage du bevacizumab résiduel :

- ❖ Lors du **traitement d'induction** : une perfusion de bevacizumab tous les 14 jours (pour un total de 6 doses) : un dosage à J0 avant la première perfusion puis un dosage à J14 avant la deuxième perfusion.
- ❖ Puis en fonction du **traitement d'entretien**, un dosage avant chaque perfusion.

Nom du biosimilaire :



Annexe 6 : Prévention du risque infectieux

La maladie de Rendu-Osler expose à deux risques spécifiques d'infections sévères (34):

- Les **abcès cérébraux**, souvent pluri-bactériens en provenance de la flore buccodentaire ou digestive, uniquement en cas de malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) ;
- Les **infections ostéoarticulaires ou abcès des tissus mous**, voire des endocardites infectieuses, le plus souvent secondaires à des bactériémies à *Staphylococcus aureus*, avec comme principal facteur de risque les épistaxis prolongées.

La **prévention primaire** de ce risque infectieux repose sur :

- Une hygiène nasale rigoureuse (lavages de nez réguliers, pas d'auto-méchage prolongé) associée à une hygiène bucco-dentaire et cutanée régulière.
- En cas de procédure bucco-dentaire à risque de bactériémie, une antibioprophylaxie doit être proposée :
 - **Uniquement chez les patients présentant des MAVP**. Les patients avec MAVP embolisées, micro-MAVP non embolisables ou présentant une épreuve de contraste positive en échographie cardiaque sans MAVP en imagerie, sont également concernés ;
 - Les interventions concernées sont les mêmes que celles faisant l'objet d'une antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse chez les patients à haut risque, notamment les soins dentaires avec manipulation de la muqueuse gingivale ou de la région péri-apicale (pour plus de détails : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/9d56ce8171a4a370b3db47e702eab17f.pdf>);
 - Les modalités de cette antibioprophylaxie sont détaillées dans le tableau 1, calquées sur dernières recommandations de la société européenne de cardiologie pour la prévention des endocardites (35)(faute d'étude spécifique pour la maladie de rendu-Osler).
- En cas de procédure ORL, une antibioprophylaxie par amoxicilline - acide clavulanique (2 ou 3 g/j chez l'adulte) pendant 48 h est proposée pour les gestes concernant les fosses nasales (y compris tamponnement antérieur de courte durée), à débiter si possible 30 à 60 min avant le geste. En cas de tamponnement antérieur prolongé (>48 h), l'antibiotique est à poursuivre pour une durée de 2 à 5 jours post-déméchage. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la doxycycline peut être utilisée.

- Pour les autres procédures, il convient de se référer aux recommandations en vigueur pour chaque situation (27).

La **prévention secondaire** de ces infections repose sur :

- En cas d'abcès cérébral : **optimisation du traitement des MAVP** en radiologie interventionnelle, voire par chirurgie thoracique.
- En cas d'infection ostéoarticulaire ou d'abcès des tissus mous ou endocardite à *S. aureus* : une décontamination nasale peut s'envisager en cas de colonisation documentée à *S. aureus*, selon les protocoles en vigueur.
- La prise en charge rapide de tout foyer infectieux chronique, notamment d'origine dentaire.

Tableau 1. Antibio prophylaxie en cas de procédure bucco-dentaire à risque

	Antibiotique	Posologie Prise unique 30 à 60 minutes avant le geste
Pas d'allergie aux bêtalactamines	Amoxicilline	Dose adulte : 2 g per os Dose pédiatrique : 50 mg/kg
Allergie aux bêtalactamines	Doxycycline ou Azithromycine / Clarithromycine	Dose adulte : 100 mg per os Dose pédiatrique : 2,2 mg/kg si poids < 45 kg Dose adulte : 500 mg per os Dose pédiatrique : 15 mg/kg

Annexe 7 : Utilisation des antiagrégants et anticoagulants chez les patients Rendu-Osler

- La maladie de Rendu-Osler ne constitue pas une contre-indication absolue et systématique aux traitements antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires et anticoagulants). La balance bénéfiques/risques doit être évaluée individuellement avec l'appui d'un centre expert, en prenant en compte :
 - Le risque évolutif de la maladie thrombotique en l'absence de traitement anti-thrombotique ;
 - Le risque d'évènement hémorragique grave et d'arrêt prématuré du traitement antithrombotique lié la maladie de Rendu-Osler.
- Les épisodes hémorragiques s'aggravent sous antithrombotiques chez environ 50 % des patients et un arrêt prématuré de ces traitements est nécessaire dans environ 30 % des cas. Les évènements hémorragiques graves (avec nécessité de transfusion de concentré de globules rouges ou d'hospitalisations) surviennent la plupart du temps au cours des 3 premiers mois de traitement (36,37).
- Les facteurs de risque d'aggravation majeure des saignements sous antithrombotiques sont les suivants : hospitalisation récente pour hémorragie ou transfusion, saignement d'origine digestive, âge > 60 ans, association de plusieurs anti-thrombotiques, antécédent d'hémorragie grave.
- La tolérance des antithrombotiques en monothérapie est globalement identique quelle que soit la molécule : acide acétyl salicylique, clopidogrel, héparines de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux, anti-vitamine K (AVK), anticoagulant oraux directs (AOD). L'utilisation à demi-dose des AOD ne semble pas améliorer la tolérance.
- A titre indicatif, le tableau ci-dessous peut servir de base de départ pour l'évaluation individuelle de la balance bénéfiques/risques :

	Antiagrégants plaquettaires	Anticoagulants	Double antiagrégation ou antiagrégant+anticoagulant
Aucun facteur de risque hémorragique	Autorisé	Autorisé	Avis d'expert indispensable
Age > 60 ans et/ou atteinte digestive symptomatique de la maladie	Possible sous surveillance étroite*	Possible sous surveillance étroite*	Avis d'expert indispensable
Anémie chronique dépendante d'un soutien IV et/ou antécédent d'épisode hémorragique grave	Avis d'expert indispensable	Avis d'expert indispensable	Avis d'expert indispensable

* Au moins une biologie sanguine avec NFS et ferritine toutes les 2 semaines au cours des 3 premiers mois de traitement.

- La fermeture de l'auricule gauche pourrait être une alternative pour la prévention des accidents ischémiques cérébraux chez les patients atteints d'une maladie de Rendu-Osler en fibrillation auriculaire et avec une mauvaise tolérance des anticoagulants, à condition de pouvoir se dispenser de la double anti-agrégation plaquettaire temporaire habituellement proposée.
- La durée et la pertinence de l'indication des antithrombotiques doivent être régulièrement rediscutées chez les patients porteurs d'une maladie de Rendu-Osler.
- La carence martiale est responsable d'un état pro-thrombogène (augmentation du facteur VIII, hyperplaquettose) susceptible d'aggraver le risque de récurrence thromboembolique (38). Son dépistage régulier est important chez les patients à haut risque cardiovasculaire afin de mettre en place le plus rapidement possible une supplémentation efficace.
- La mise sous traitement anti-thrombotique constituant souvent un tournant évolutif au cours de la maladie de Rendu-Osler, il apparaît important de sensibiliser les patients à la prévention du risque cardiovasculaire global.

Annexe 8 : Supplémentation en fer

L'anémie par carence martiale est une complication fréquente de la maladie de Rendu-Osler, qui concerne jusqu'à 50 % des patients (39). Les principaux facteurs de risques identifiés sont l'âge élevé, le sexe féminin, des épistaxis importantes, la présence d'une atteinte digestive de la maladie et les génotypes *ACVRL1* et *SMAD4*.

Comme pour la population générale, la carence martiale des patients porteurs d'une maladie de Rendu-Osler peut altérer significativement la qualité de vie en provoquant une asthénie, un syndrome des jambes sans repos et une fragilité des phanères avant même l'apparition de l'anémie.

Il existe de nombreuses spécialités de fer par voie orale, regroupées dans le tableau ci-dessous (liste non exhaustive). On distingue les sels de fer (fumarate, sulfate, gluconate...) qui peuvent être plus efficaces mais moins bien tolérés, le fer hémique, les complexes fer-polysaccharides. Les formulations en sirop peuvent permettre de trouver la dose maximum tolérée.

Les capacités d'absorption du fer par voie orale sont réduites. Une augmentation des doses au-delà de 100 à 200 mg de fer-élément par jour n'entraînera pas d'augmentation d'efficacité mais une augmentation des effets secondaires digestifs, susceptible de diminuer l'adhésion ultérieure au traitement. Il faut préférer une prise unique du fer par jour (idéalement à distance des repas) pour améliorer l'absorption. Des études récentes ont même montré une amélioration de l'absorption du fer avec une prise unique 1 jour sur 2 via une moindre augmentation de l'hepcidine (40). Il faut éviter d'ingérer en même temps des aliments riches en calcium, phytates et tanins. Les inhibiteurs de la pompe à protons et autres antiacides diminuent l'absorption du fer. En revanche, une prise concomitante d'acide ascorbique en permet une meilleure absorption.

L'augmentation des apports alimentaires en fer peut être intéressante en cas de carence modérée mais cela s'avère rarement suffisant pour compenser les pertes hémorragiques. Il est conseillé aux patients d'enrichir leurs repas en fer avec les aliments suivants : boudin noir, foie, autres produits carnés, moules, seiches, lentilles, soja, épinards, raisins secs.

Médicament	DCI	Forme	Quantité de fer dans une dose	Posologie	Soumis à prescription médicale ?	Remboursé sur prescription médicale ?
Ascofer®	Ascorbate ferreux	Gélules	33 mg	Adulte : 3 à 6 par jour	Non	Oui
Fero-grad® vitamine C	Sulfate ferreux, acide ascorbique	Comprimés	105 mg	Adulte : 1 à 2 par jour	Non	Oui
Ferrostrane®	Sodium ferédétate	Sirop	680 mg/100 mL	Adulte : 12 à 18 mL/j	Oui liste II	Oui
Fumafer®	Fumarate ferreux	Comprimés	66 mg	2 à 3 cp par jour	Non	Oui
Inofer®	Succinate ferreux	Comprimés	32,5 mg	Adulte : 2 à 3 par jour	Non	Oui
		Suspension buvable	32,5mg	Adulte : 3 sachets par jour	Non	Non
Tardyféron®	Sulfate ferreux	Comprimés	50 mg	1 par jour (en prévention chez la femme enceinte)	Non	Femme enceinte uniquement
	Sulfate ferreux	Comprimés	80 mg	Adulte : 1 à 2 par jour	Non	Oui
Tardyféron B9®	Sulfate ferreux, acide folique	Comprimés	50 mg	1 par jour (en prévention chez la femme enceinte)	Non	Non
Timoferol®	Sulfate ferreux, acide ascorbique	Comprimés ou gélules	50 mg (cp ou gel)	2 à 4 par jour	Non	Oui
Tot'Hema®	Gluconate ferreux + cuivre + manganèse	Ampoules buvables	50 mg	Adulte : 2 à 3 par jour	Non	Non

Complément alimentaire	DCI	Forme	Quantité de fer dans une dose	Posologie	Soumis à prescription médicale ?	Remboursé sur prescription médicale ?
Gentle Iron® fer doux	Fer bisglycinate = « fer doux »	Gélules	25 mg	1 par jour	Non	Non
Granions® fer	Fer bisglycinate = « fer doux »	Ampoules buvables ou gélules	14 mg	1 le matin	Non	Non
Ferrochel®	Fer bisglycinate = « fer doux », vitamine C	Gélules	14 mg	1 le matin	Non	Non
Sideral forte®	Fer liposomal, vitamine C	Gélules	30 mg	1 par jour	Non	Non
Physiofer®	Fer pyrophosphate LIPOFER + vitamine C, B6, B12	Gélules	14 mg	1 par jour	Non	Non
		Suspension buvable (adulte)	14 mg/5mL	5 mL par jour	Non	Non
		Spray (enfant)	7 mg/1mL	6 pulvérisations par jour	Non	Non

Annexe 9 : Gestion de l'hypophosphatémie induite par les préparations de fer intra-veineux

L'hypophosphatémie induite par la supplémentation martiale, en particulier avec le carboxymaltose ferrique mais aussi d'autres formulations ferriques, se complique rarement d'ostéomalacie symptomatique mais la morbidité de cette complication peut être sévère (41,42).

Son mécanisme physiopathologique n'est pas clairement identifié mais semble lié à l'élévation iatrogène parfois très précoce du facteur phosphaturiant FGF23 intact, par blocage du clivage du FGF23 (42).

Un dosage initial puis une surveillance de la phosphatémie sont donc justifiés lors de perfusions répétitives de fer.

En cas d'hypophosphatémie, un bilan complémentaire phosphocalcique avec recherche d'autres facteurs favorisant cette hypophosphatémie est nécessaire (carence en vitamine D avec hyperparathyroïdie secondaire, malnutrition, insuffisance rénale chronique ,...).

En cas de symptômes osseux et/ou de fatigabilité musculaire, des examens d'imagerie sont nécessaires : radiographies, +/- scintigraphie osseuse corps entier +/- IRM ciblée). Ces examens permettent d'identifier l'ostéomalacie et de la traiter à temps pour en minimiser les conséquences fracturaires et les déformations séquelaires (42).

<p>Prévention Chez tout patient atteint de maladie de Rendu-Osler supplémenté en fer IV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Veiller à des apports calciques quotidiens suffisants (800 à 1000 mg/j) • Obtenir un dosage sanguin de 25 OH vitamine D3 > 40 ng/mL à l'aide d'une supplémentation (quotidienne et en gouttes de préférence)
<p>Dépistage</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage du phosphate plasmatique (le matin à jeun de préférence) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Avant chaque nouvelle perfusion de fer IV ○ En cas de symptomatologie compatible : faiblesse musculaire proximale, douleurs osseuses, fractures.
<p>Bilan complémentaire En cas d'hypophosphatémie documentée</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan phospho-calcique : calcémie, phosphatémie, PTH, 25 OH vitamine D, 1-25 OH vitamine D • Dosage du FGF23 en l'absence de carence en 25 OH vitamine D3 (même si la PTH est augmentée)

	<ul style="list-style-type: none"> • Si douleurs : radiographie +/- scintigraphie osseuse corps entier, +/- IRM osseuse ciblée sur les zones douloureuses
<p>Options de prise en charge</p> <p>Si l'hypophosphatémie induite par le fer injectable est confirmée</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Modifications des apports en fer : <ul style="list-style-type: none"> ○ Relais du carboxymaltose ferrique à l'hydroxyde ferrique-saccharose et contrôle du dosage de la phosphatémie à J14 des 1ère et 2ème perfusions ○ Espacer les perfusions • Si supplémentation nécessaire : Phosphate en gouttes (Phosphoneuros®) 50 à 150 gouttes par jour - mélangées à une gourde d'eau et à boire par petites gorgées tout au long de la journée, en dehors des repas, pour améliorer la tolérance et lisser les apports sur la journée.

Annexe 10 : Echelle de qualité de vie QoL-HHT



QoL – HHT

Prénom Nom _____

Date de naissance _____

Ce questionnaire souhaite rendre compte de votre qualité de vie. A travers cette liste de propositions il s'agit d'évaluer le retentissement de la maladie de Rendu-Osler et son importance sur votre quotidien. Pour l'ensemble des propositions suivantes nous vous remercions d'indiquer votre degré d'accord selon l'échelle allant de 1 (Pas du tout d'accord) à 5 (Tout à fait d'accord).

1 = Pas du tout d'accord / 2 = pas d'accord / 3 = ni d'accord ni pas d'accord / 4 = d'accord / 5 = tout à fait d'accord

		pas du tout d'accord			tout à fait d'accord	
1	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti	1	2	3	4	5
2	Le fait de pouvoir parler de la maladie avec ma famille m'aide à mieux la supporter	1	2	3	4	5
3	Je suis gêné(e) par le caractère soudain et imprévisible des saignements	1	2	3	4	5
4	Grâce aux conseils médicaux que l'on me propose, ma qualité de vie est préservée	1	2	3	4	5
5	Je crains que la maladie s'aggrave avec l'âge	1	2	3	4	5
6	La maladie de Rendu-Osler me limite dans mes déplacements (marche, mobilité...)	1	2	3	4	5
7	Je supporte mieux la maladie grâce au soutien apporté par mes amis	1	2	3	4	5
8	La fréquence, la durée et/ou l'intensité des saignements me dérangent beaucoup	1	2	3	4	5
9	Grâce aux recommandations médicales, je peux limiter l'impact des symptômes sur mon quotidien	1	2	3	4	5
10	Les symptômes de la maladie ne me gênent pas trop car j'ai appris à les gérer	1	2	3	4	5

		pas du tout d'accord					tout à fait d'accord				
11	Je suis inquiet(e) au sujet de la santé des autres membres de ma famille qui ont la maladie de Rendu-Osler	1	2	3	4	5					
12	A cause de la maladie, je suis limité(e) dans mes activités physiques intenses (courir, soulever des objets lourds, faire du sport...)	1	2	3	4	5					
13	Le fait que ma famille comprenne ce dont j'ai besoin améliore mon quotidien	1	2	3	4	5					
14	J'apprends de saigner en public	1	2	3	4	5					
15	La maladie de Rendu-Osler me paraît tellement familière que je n'ai pas l'impression d'être malade	1	2	3	4	5					
16	Je m'inquiète pour ma santé quand je vois d'autres personnes de mon entourage qui ont la maladie de Rendu-Osler	1	2	3	4	5					
17	Je suis souvent fatigué(e) physiquement	1	2	3	4	5					
18	Ma famille comprend ce que je vis et cela améliore mon quotidien	1	2	3	4	5					
19	Je suis très embarrassé(e) de saigner en public	1	2	3	4	5					
20	La qualité des relations que j'entretiens avec les soignants me permet d'être serein(e)	1	2	3	4	5					
21	Je ne me sens pas gêné(e) par la maladie car j'ai l'impression d'avoir toujours vécu avec	1	2	3	4	5					
22	J'apprends l'évolution de la maladie dans le futur	1	2	3	4	5					
23	Même si je saigne souvent du nez, je n'y apporte pas beaucoup d'importance car cela est devenu une habitude	1	2	3	4	5					
24	Grâce aux informations données par les soignants je peux connaître la maladie et m'impliquer dans les soins	1	2	3	4	5					

Merci !

Annexe 11 : Grille de surveillance des épistaxis



GROUPEMENT HOSPITALIER EST
59 BOULEVARD PINEL
69677 BRON CEDEX- FRANCE
N° FINES : 690007539



FICHE DE SURVEILLANCE DES EPISTAXIS DANS LA MALADIE DE RENDU-OSLER

Nom :
Prénom :

Né le :

ANNEE : 20
MOIS :

Inscrire dans la colonne correspondant au jour du mois, la durée en minutes de chaque épistaxis.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Episode 1																															
Episode 2																															
Episode 3																															
Episode 4																															
Episode 5																															
Episode 6																															
Episode 7																															
Episode 8																															
Total																															

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Transfusion (Nb CGR)																															
Perfusion Fer (mg)																															
Hémoglobine (g/L)																															
Ferritine (µg/L)																															

Noter la liste des évènements que vous jugez importants survenus pendant cette période, la date de début et de fin, la prise d'autres traitements :

Date :	Commentaire :

Annexe 12 : Références

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* févr 2011;48(2):73-87.
2. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Ratjen F. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* juill 2021;174(7):1035-6.
3. Eker OF, Boccardi E, Sure U, Patel MC, Alicante S, Alsafi A, et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* déc 2020;15(1):165.
4. Dupuis-Girod S, Shovlin CL, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN): When and how to use intravenous bevacizumab in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT)? *Eur J Med Genet.* oct 2022;65(10):104575.
5. Al Tabosh T, Al Tarrass M, Tourvieille L, Guilhem A, Dupuis-Girod S, Bailly S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from signaling insights to therapeutic advances. *J Clin Invest.* 15 févr 2024;134(4):e176379.
6. Inarejos Clemente EJ, Ratjen F, Manson DE. Utility of MDCT MIP Postprocessing Reconstruction Images in Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(3):375-9.
7. White AJ, Marmor I, Peacock KM, Nickel KB, Zavadil J, Olsen MA. Brain Abscess and Stroke in Children and Adults With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Analysis of a Large National Claims Database. *Neurology.* 6 juin 2023;100(23):e2324-30.
8. Mowers KL, Sekarski L, White AJ, Grady RM. Pulmonary arteriovenous malformations in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a longitudinal study. *Pulm Circ.* 2018;8(3):2045894018786696.
9. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* sept 2019;51(9):877-95.

10. Kaufman CS, McDonald J, Balch H, Whitehead K. Pulmonary Arteriovenous Malformations: What the Interventional Radiologist Should Know. *Semin Intervent Radiol.* juin 2022;39(3):261-70.
11. Delpon JE, Greffier J, Lacombe H, Barbe A, Bouin M, De Oliveira F, et al. Ultra-low dose chest CT for the diagnosis of pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Diagn Interv Imaging.* 10 avr 2024;S2211-5684(24)00082-2.
12. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* janv 2016;64(1):179-202.
13. Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, Briggs E, Stevenson DA, O'Fallon B, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med.* sept 2019;21(9):2007-14.
14. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost.* sept 2014;12(9):1494-502.
15. Dupuis-Girod S, Fargeton AE, Grobost V, Rivière S, Beaudoin M, Decullier E, et al. Efficacy and Safety of a 0.1% Tacrolimus Nasal Ointment as a Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Med.* 26 avr 2020;9(5):1262.
16. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Fargeton AE, Roux A, Bréant V, et al. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 sept 2016;316(9):934-42.
17. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, Chakinala MM, Merlo CA, Johnson MH, et al. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 sept 2016;316(9):943-51.
18. Wirsching KEC, Haubner F, Kühnel TS. Influence of temporary nasal occlusion (tNO) on epistaxis frequency in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* avr 2017;274(4):1891-6.

19. Thiele B, Abdel-Aty Y, Marks L, Lal D, Marino M. Sclerotherapy for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* janv 2023;132(1):82-90.
20. Abiri A, Goshtasbi K, Maducdoc M, Sahyouni R, Wang MB, Kuan EC. Laser-Assisted Control of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *Lasers Surg Med.* avr 2020;52(4):293-300.
21. Mortuaire G, Boute O, Hatron PY, Chevalier D. Pilot study of submucosal radiofrequency for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rhinology.* déc 2013;51(4):355-60.
22. Hoffman H, Ashok Kumar A, Raventhiranathan N, Masoud HE, Gould GC. Endovascular embolization for the treatment of epistaxis: Systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol.* avr 2023;29(2):172-82.
23. Levine CG, Ross DA, Henderson KJ, Leder SB, White RI. Long-term complications of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* juin 2008;138(6):721-4.
24. Lund VJ, Darby Y, Rimmer J, Amin M, Husain S. Nasal closure for severe hereditary haemorrhagic telangiectasia in 100 patients. The Lund modification of the Young's procedure: a 22-year experience. *Rhinology.* 1 juin 2017;55(2):135-41.
25. Dupuis-Girod S, Rivière S, Lavigne C, Fargeton AE, Gilbert-Dussardier B, Grobost V, et al. Efficacy and safety of intravenous bevacizumab on severe bleeding associated with hemorrhagic hereditary telangiectasia: A national, randomized multicenter trial. *J Intern Med.* déc 2023;294(6):761-74.
26. Mei Z, Addo OY, Jefferds ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RC, Brittenham GM. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: a US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) serial cross-sectional study. *The Lancet Haematology.* 1 août 2021;8(8):e572-82.
27. SOCIETE FRANÇAISE D'ANESTHESIE ET REANIMATION (SFAR), SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF). Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. 2024;

28. 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*. 7 mars 2012;307(9):948-55.
29. Sellier J, Karam C, Beauchet A, Dallongeville A, Binsse S, Blivet S, et al. Higher prevalence of splenic artery aneurysms in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Vascular implications and risk factors. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226681.
30. Hessels J, Kroon S, Vorselaars VVM, Boerman S, Mager JJ, Post MC. Evolution of Pulmonary Arteriovenous Malformations: The Role of Contrast Echocardiography. *Chest*. mars 2023;163(3):669-77.
31. Gamondès D, Si-Mohamed S, Cottin V, Gonidec S, Bousset L, Douek P, et al. Vein Diameter on Unenhanced Multidetector CT Predicts Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformation after Embolotherapy. *Eur Radiol*. août 2016;26(8):2723-9.
32. Delagrangé L, Dupuis O, Fargeton AE, Bernard L, Decullier E, Dupuis-Girod S. Obstetrical and neonatal complications in hereditary haemorrhagic telangiectasia: A retrospective study. *BJOG*. févr 2023;130(3):303-11.
33. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med*. sept 2004;25(5):348-55.
34. Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, Lesca G, Cottin V, Faure F, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2007;44(6):841-5.
35. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 14 oct 2023;44(39):3948-4042.
36. Grobost V, Hammi S, Pereira B, Guilhem A, Duffau P, Segquier J, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapies in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A large French cohort study (RETROPLACOTEL). *Thrombosis Research*. 1 sept 2023;229:107-13.

37. Virk ZM, Zhang E, Rodriguez-Lopez J, Witkin A, Wong AK, Luther J, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of anticoagulation and antiplatelet therapy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Thromb Haemost.* janv 2023;21(1):26-36.
38. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* avr 2012;67(4):328-33.
39. Kasthuri RS, Montifar M, Nelson J, Kim H, Lawton MT, Faughnan ME, et al. Prevalence and predictors of anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol.* 22 juin 2017;
40. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* mai 2020;105(5):1232-9.
41. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 4 févr 2020;323(5):432-43.
42. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone.* janv 2022;154:116202.