



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Maladie de Rendu-Osler

Protocole national de diagnostic et de soins

Octobre 2009

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des sigles et des acronymes	2
Synthèse à l'usage du médecin généraliste	3
Définition de la maladie.....	5
Introduction	6
1. Bilan initial.....	9
2. Prise en charge thérapeutique.....	16
3.Suivi	22
Annexe 1. Liste de participants à l'élaboration du PNDS	25
Annexe 2. Coordonnées du centre national de référence, des centres de compétences et des associations de patients	27
Annexe 3. Bibliographie Références.....	30

Mise à jour des PNDS / ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la maladie de Rendu-Osler a été élaboré par le(s) centre(s) de référence labellisé(s), avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005–2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier, ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle, est révisé tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et est disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des sigles et des acronymes

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

Synthèse à l'usage du médecin généraliste

La maladie de Rendu-Osler ou *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)* est une maladie vasculaire héréditaire, rare mais ubiquitaire, dont la fréquence est d'environ 1/8 000 naissances.

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

- épistaxis spontanées et répétées ;
- télangiectasies cutanées ou muqueuses, dont les sièges habituels sont les lèvres, la langue et les doigts ;
- histoire familiale : l'existence d'au moins un sujet apparenté au premier degré avec un diagnostic de maladie de Rendu-Osler, le diagnostic devant être établi en utilisant les mêmes critères ;
- existence de malformations artérioveineuses (MAV) viscérales :
 - pulmonaires,
 - hépatiques,
 - cérébrales et/ou spinales,
 - digestives...

Le diagnostic moléculaire est proposé par un centre de compétences, en fonction du tableau clinique ou lorsqu'une mutation familiale a été constatée chez un sujet à risques. Il a pour but de dépister des complications éventuelles.

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

- les MAV pulmonaires, même asymptomatiques, peuvent entraîner des accidents vasculaires cérébraux, des abcès cérébraux et de l'hémoptysie ;
- les MAV hépatiques peuvent être suivies d'une nécrose biliaire ou d'une insuffisance cardiaque à haut débit ;
- les MAV neurologiques peuvent avoir pour conséquence une hémorragie aiguë ;
- et les MAV digestives peuvent conduire à une hémorragie chronique ou aiguë.

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

Le médecin généraliste devra :

1. Orienter le patient vers un centre de compétences pour confirmer le diagnostic.
2. Assurer en coordination avec le centre de compétences la prise en charge et le suivi du patient.
3. Veiller à l'application des mesures préventives (antibioprophylaxie, complications pendant la grossesse...).
4. Constituer le dossier de prise en charge avec le patient (ALD hors liste, transports...).
5. Assurer un soutien psychologique.
6. Persuader le patient de l'intérêt d'informer sa famille de l'existence de mesures préventives.

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

- le site du centre de référence (www.rendu-osler.fr) ;
- le site des associations : Amro France - HHT (<http://www.amrofrance-hht.org>) et Amgoro (<http://amgoro.free.fr>) ;
- le site Orphanet (<http://www.orphanet.net>).

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

- Plauchu (H.), « Conseil génétique dans la Maladie de Rendu-Osler », *La Revue du praticien – Médecine générale*, tome 18, n°636, 12 janvier 2004 ;
- Plauchu (H.), « Maladie de Rendu-Osler : quelle surveillance ? », *La Revue du praticien – Médecine générale*, tome 18, n°644, 8 mars 2004.

Définition de la maladie

Le diagnostic clinique de la 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 habituels sont les lèvres, la langue, les doigts,;
- l'existence d'au moins un sujet apparenté au premier degré avec un diagnostic de maladie de Rendu-Osler, le diagnostic devant être établi en utilisant les mêmes critères ;
- l'existence de MAV viscérales :
 - pulmonaires,
 - hépatiques,
 - cérébrales et/ou spinales,
 - digestives...

Le diagnostic clinique est :

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

Introduction

► Objectifs

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

Ces recommandations sur la maladie de Rendu-Osler ont été élaborées en lien avec la Haute Autorité de santé (HAS) selon la *Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare*¹.

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

1. Améliorant le diagnostic et la connaissance de la maladie.
2. Traitant ses complications.
3. Dépistant et en prenant en charge les MAV viscérales potentielles afin de diminuer la morbidité.
4. Informant les patients sur l'intérêt réel des traitements préventifs des complications viscérales.
5. Assurant la continuité des soins en facilitant la prise en charge multidisciplinaire.
6. Améliorant la qualité de vie des patients.

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues ainsi que sur une conférence de consensus internationale (Toronto, 2006). En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études randomisées dans la maladie de Rendu-Osler) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau de centres de compétences Rendu-Osler mais également sur des avis d'experts (cf. annexe 2). De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_435989/methode-d-elaboration-du-protocole-national-de-diagnostic-et-de-soins-et-de-la-liste-des-actes-et-prestations-par-le-centre-de-reference-d-une-maladie-rare

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

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

► **La maladie**

La maladie décrite par Rendu (Paris, 1896), par Osler (Baltimore, 1901) et par Weber (Londres, 1907) a été rebaptisée « *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia* » (HHT) par Hanes en 1909. Il s'agit d'une maladie vasculaire héréditaire, rare mais ubiquitaire, dont la fréquence est d'environ 1/8 000 naissances. Cette pathologie de dérégulation vasculaire s'exprime dans le sens d'une « hyperangiogenèse ». Les télangiectasies cutanéomuqueuses sont responsables d'hémorragies nasales et digestives et les dilatations vasculaires viscérales sont responsables de shunts artérioveineux.

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

La mise en évidence de la mutation génétique dans la famille (mutation constitutionnelle) justifie la recherche adaptée des complications viscérales chez les sujets apparentés au patient.

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

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

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

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

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

- les MAV pulmonaires (MAVP), même asymptomatiques, peuvent entraîner des accidents vasculaires cérébraux, des abcès cérébraux et de l'hémoptysie ;

- les MAV hépatiques peuvent être suivies d'une nécrose biliaire ou d'une insuffisance cardiaque à haut débit ;
- les MAV neurologiques peuvent avoir pour conséquence une hémorragie aiguë ;
- et les MAV digestives peuvent conduire à une hémorragie chronique ou aiguë.

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

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

1. Bilan initial

1.1 Objectifs

- confirmer le diagnostic de la maladie de Rendu-Osler ;
- rechercher les MAV viscérales associées (pulmonaires, hépatiques, cérébro-spinales et digestives) afin de les traiter ;
- annoncer le diagnostic (cf. proposition en 1.4) ;
- informer du caractère héréditaire et du risque de transmission de la maladie à la descendance ;
- établir un diagnostic moléculaire ;
- proposer une prise de contact avec les associations de patients (Amro et Amgoro).

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 multidisciplinaire coordonnée par le médecin spécialiste hospitalier référent du centre de compétences du réseau concerné (coordonnées des centres en annexe 2) dans le cadre d'une consultation. Cette collaboration implique les acteurs suivants :

- le médecin référent spécialiste : selon le centre, il s'agit du généticien clinicien, du radiologue, du pneumologue, de l'interniste ou de l'oto-rhino-laryngologiste (ORL) ;
- le cardiologue, l'ORL, le généticien clinicien, le radiologue et le radiologue interventionnel, le neurologue, le dermatologue, le pédiatre, le pneumologue, l'hématologue et l'hépatogastro-entérologue ;
- le médecin généraliste ;
- le psychologue, l'infirmier(ère) de chaque centre ;
- l'assistante sociale.

Cette prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour améliorer la qualité de vie de ces patients, quel que soit leur âge, et réduire la morbidité.

1.3 Bilan de base

La prise en charge des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler doit être coordonnée régulièrement par un centre labellisé pour cette maladie. Un médecin qui évoque le diagnostic doit orienter le patient vers un centre

de compétences labellisé pour le dépistage et la prise en charge de l'ensemble des manifestations de la maladie.

L'évaluation initiale en consultation permettra de :

- rechercher des signes fonctionnels: épistaxis, signes cardiaques, pulmonaires (hémoptysie, dyspnée), digestifs (diarrhée, sang dans les selles, hématomérose), hépatiques (hépatomégalie, signes d'insuffisance cardiaque droit, dyspnée, douleur de l'hypochondre droit), neurologiques (céphalées, déficit moteur ou sensitif, perte de connaissance) ;
- réaliser un examen clinique complet ;
- faire l'annonce diagnostique de la maladie ;
- informer les patients sur l'intérêt du dépistage et programmer les examens paracliniques nécessaires pour détecter d'éventuelles MAV associées ;
- informer les patients sur la transmission de la maladie et le risque pour les apparentés ;
- informer le patient des essais thérapeutiques en cours.

1.3.1 Examen clinique

– *À l'âge pédiatrique*

- mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien ;
- auscultation pulmonaire et cardiovasculaire, recherche de cyanose, d'un hippocratisme digital, mesure de la saturation transcutanée en oxygène (O₂) ;
- examen hépatique ;
- examen neurologique complet et auscultation cérébrale et spinale pour dépister d'éventuelles MAV cérébrales ou spinales ;
- information :
 - sur le risque de complications neurologiques parfois brutales,
 - sur le risque de MAVP, qui peuvent se manifester à l'âge pédiatrique.

– *À l'âge adulte*

- recherche d'antécédents d'infections sévères (abcès cérébraux, ostéites, septicémies) et de thrombophlébites ;
- examen clinique annuel par le centre du réseau: âge, mesure du poids, de la taille et de la pression artérielle, auscultation pulmonaire et cardiaque et recherche de signes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, palpitations, œdèmes), de signes d'hypoxie (cyanose, hippocratisme

digital), mesure transcutanée de la saturation en oxygène assis et couché si possible, examen de l'abdomen avec auscultation de l'aire hépatique, examen neurologique complet ;

- examen clinique fait par un ORL, éventuellement complété d'une nasofibroscopie, afin d'apprécier le nombre et les localisations des lésions muqueuses ;
- demande au patient d'essayer de quantifier les épistaxis (remplissage des grilles données lors de la consultation ORL ou au sein du centre de compétences) et de qualifier leurs retentissements (anémie, pâleur, asthénie, nécessité de procéder à des transfusions de globules rouges) ;
- information sur la prise en charge actuelle et l'intérêt des examens de dépistage des MAV associées en insistant sur l'importance d'un suivi prolongé multidisciplinaire;
- évaluation de la qualité de vie et de l'insertion socioprofessionnelle du patient.

La base de données commune pourra être remplie à partir de ces données cliniques.

1.3.3 Bilan d'extension de la maladie : examens paracliniques

– À l'âge pédiatrique

Des MAV pulmonaires

- le dépistage de volumineuses MAVP par radiographie pulmonaire de face et de profil peut être utile en première intention ;
- en l'absence de MAVP sur la radiographie du thorax, le dépistage de MAV peut comporter une échographie cardiaque de contraste par un échographiste compétent en cardio-pédiatrie, si l'enfant est coopérant, à partir de l'âge de 5 ans ;
- si l'échographie cardiaque de contraste ne montre pas de shunt, la réalisation du scanner n'est pas recommandée (irradiation) sauf en cas d'éléments cliniques évocateurs ;
- si l'échographie cardiaque de contraste est en faveur d'un shunt pulmonaire, la réalisation d'un scanner thoracique spiralé « faible dose » volumique en coupe fine étudié en MIP (Maximum Intensity Projection) est recommandée.

Des anomalies vasculaires hépatiques

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

Des anomalies vasculaires cérébrales et spinales

Dans la mesure où des complications neurologiques précoces graves ont été décrites, il peut être proposé aux parents des enfants chez qui le diagnostic de la maladie de Rendu-Osler est cliniquement certain et/ou qui sont porteurs de la mutation génétique, la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et spinale avec injection de produit de contraste pour le dépistage de MAV cérébrales et/ou spinales sans anesthésie générale, réalisables soit avant l'âge de 6 mois, soit après l'âge de 6 ans.

Des anomalies vasculaires digestives

- il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des angiomes digestifs sans signes d'appel, car les actions préventives n'ont à ce jour pas encore démontré leur utilité ;
- l'exploration digestive se justifie devant un signe d'appel : hémorragie digestive extériorisée, anémie inexplicée ou subitement aggravée.

– À l'âge adulte

Des anomalies vasculaires nasales

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

Des malformations artérioveineuses pulmonaires

- le dépistage de MAVP doit comporter un scanner thoracique spiralé sans injection, « faible dose », volumique en coupe fine étudié en MIP ;
- si le scanner est négatif, on peut proposer, dans l'état actuel des connaissances, une échographie cardiaque de contraste dont la positivité justifierait une antibioprophylaxie (cf. chapitre 2.3). Néanmoins, il peut être proposé le dépistage d'un shunt artérioveineux pulmonaire en première intention par une échographie cardiaque de contraste sauf si la radiographie thoracique préalable a montré une MAVP évidente.

Des anomalies vasculaires hépatiques

- selon la conférence de consensus de Lyon (2006), et en l'état actuel des connaissances, le dépistage comporte en première intention une échographie et un Doppler hépatique (en couleurs si possible), accompagnés de mesures du diamètre des vaisseaux, des vitesses de flux et d'autres aspects particuliers à la maladie, ces données étant consignées sous forme d'une grille de paramètres (classification de Buscarini) ;
- la surveillance initiale, en cas d'atteinte hépatique clinique liée à la maladie de Rendu-Osler, comprend une échographie cardiaque,

avec notamment une évaluation du débit ou de l'index cardiaque et des pressions de l'artère pulmonaire ;

- l'identification précise de manifestations hépatiques radiologiques particulières et de lésions focales hépatiques, en relation avec le Rendu-Osler, pourra faire appel aux techniques de scanner, de résonance magnétique nucléaire, sans et avec produits de contraste, au temps artériel systémique strict, au temps portal et au temps tardif ;
- la biopsie hépatique est en général contre-indiquée en cas d'atteinte hépatique liée à la maladie de Rendu-Osler ;
- le dépistage peut comporter un examen biologique pour rechercher des signes de cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines) et confirmer le plus souvent l'absence de cytolyse (transaminases).

Des anomalies vasculaires cérébrales et spinales

- en l'absence d'évaluation du rapport bénéfices/risques d'un dépistage systématique, il peut être proposé au patient adulte, après l'avoir informé complètement sur les MAV cérébrales et les possibilités thérapeutiques, la réalisation d'une imagerie cérébrale et spinale non invasive (IRM ou angioscanner) en vue du dépistage de MAV cérébrales ou médullaires ;
- il est recommandé aux femmes en âge de procréer de réaliser une angio-IRM spinale avant toute première grossesse pour éliminer une volumineuse MAV spinale.

Des anomalies vasculaires digestives

- il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des angiomes digestifs sans signes d'appel, car les actions préventives n'ont à ce jour pas encore établi leur utilité ;
- l'exploration digestive ne se justifie que devant un signe d'appel : hémorragie extériorisée sous forme d'hématémèse ou de méléna, anémie inexplicée ou subitement aggravée ;
- l'exploration digestive doit comprendre une gastroscopie et une coloscopie, et en cas de résultat négatif, l'usage d'une vidéocapsule pourra être envisagé.

– Particularités chez la femme enceinte

Le dépistage des MAV pulmonaires et neurologiques est fortement conseillé avant toute première grossesse.

Malformations artérioveineuses pulmonaires

- si la patiente présente un retentissement clinique évoquant la présence de MAVP susceptibles de mettre en jeu le pronostic foetal ou maternel, un scanner thoracique sera proposé ;

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

Malformations artérioveineuses spinales

- il est recommandé aux femmes de réaliser une angio-IRM spinale avant une éventuelle péridurale pour éliminer une volumineuse MAV spinale ;
- si l'angio-IRM spinale n'a pas été réalisée avant la grossesse, une IRM spinale sans injection de gadolinium peut être proposée au 3^e trimestre de la grossesse pour éliminer une volumineuse MAV avant l'accouchement et avant une éventuelle péridurale.

1.3.2 Étude génétique

– À l'âge pédiatrique

- les parents atteints de la maladie de Rendu-Osler doivent être informés du risque de transmission à leurs enfants. Celui-ci s'élève à 50 % compte tenu du mode de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance presque complète après l'âge de 50 ans ;
- les enfants sont donc considérés comme potentiellement atteints, même en l'absence de signes cliniques, et l'avis d'un centre labellisé doit être sollicité dès la naissance ;
- une prise en charge adaptée implique des examens de dépistage des MAV pulmonaires, cérébrales et spinales dont le retentissement peut être extrêmement sévère. Par conséquent, ces examens pourront être proposés après la naissance, et ce après discussion information des parents.

– À l'âge adulte

- la recherche d'une mutation dans les gènes ALK1 et ENG doit être proposée à tout patient dont le diagnostic est cliniquement certain ou possible, et également aux sujets apparentés aux malades chez qui la mutation familiale responsable de la maladie de Rendu-Osler a été identifiée. Cette recherche devra être menée dans le respect des lois de bioéthique ;
- conformément à la loi, les résultats du test génétique doivent être donnés par le médecin prescripteur au patient lors d'une consultation médicale ;

- en cas de mutation familiale trouvée chez un patient apparenté, la pratique d'un bilan d'extension se justifie.

1.4 Annonce du diagnostic

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

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

Outre les informations concernant directement le patient, l'annonce diagnostique doit s'accompagner d'un conseil génétique (communication sur les risques des personnes apparentées et les informations à leur transmettre, concernant notamment les risques pour la descendance...).

2. Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs

- traiter les manifestations hémorragiques et l'anémie ;
- traiter les MAV viscérales pour éviter leurs complications ;
- assurer une prise en charge multidisciplinaire des patients ;
- évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie ;
- améliorer la qualité de vie des patients.

2.2 Professionnels impliqués

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

- le médecin référent (chef d'équipe) spécialiste de chaque centre ;
- l'interniste, le cardiologue, l'ORL, le généticien clinicien, le radiologue interventionnel, le pneumologue, l'hépatogastro-entérologue, le neurologue, le pédiatre, l'hématologue, le dermatologue ;
- le médecin généraliste ;
- le psychologue, la diététicienne, l'infirmier(ère), en cas de besoin ;
- l'assistante sociale, également en cas de besoin.

2.3 Prise en charge thérapeutique

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

► Prise en charge des épistaxis

1. Sont à éviter

- les tamponnements avec du matériel non résorbable ;
- les cautérisations électriques ou chimiques dans la mesure où elles participent à la « dévascularisation » et favorisent à long terme une perforation de la cloison nasale ;
- l'intubation naso-trachéale.

2. Les mesures évitant la dessiccation muqueuse sont recommandées : systèmes humidificateurs de l'air ambiant, humidification pluriquotidienne avec du sérum physiologique, mise en place de pommade.
3. Les traitements médicaux de type thrombostatiques² semblent pouvoir améliorer l'hémostase:
 - les agrégants plaquettaires de type étamsylate sont indiqués dans le traitement des saignements par fragilité capillaire. Néanmoins, aucune étude spécifique n'a été réalisée dans le cadre de la maladie de Rendu-Osler ;
 - d'autres traitements (hors AMM) sont discutés ou en cours d'étude :
 - l'acide tranexamique (antifibrinolytique), dont l'effet positif sur l'anémie a été souligné (nouveau libellé (Sabba 2001, New Engl J Med et Klepfish 2001, Arch Intern Med), est utilisé de façon empirique, à raison de quelques petites séries. Il est en cours d'évaluation (essai clinique en cours au centre de référence et dans le réseau). Le terrain thrombotique de la maladie de Rendu-Osler implique des précautions de prescription,
 - l'acide aminocaproïque et les œstrogènes. L'emploi des œstrogènes est limité par l'existence de leur risque thromboembolique et ne devrait être envisagé que dans le cadre d'essais cliniques.
4. Bien que les données actuelles ne permettent pas de définir une stratégie, les experts proposent toutefois différentes possibilités thérapeutiques en vue de traiter les épistaxis chroniques, lesquelles sont :
 - en première intention :
 - la photocoagulation par laser (APC, KTP, Nd-YAG, diode),
 - des injections de colles biologiques ,
 - des injections de produits sclérosants (Ethibloc, Aetoxisclérol).
 - en deuxième intention :
 - l'embolisation artérielle sélective isolée ou associée aux techniques précédentes,
 - des ligatures artérielles : artères sphéno-palatines, ethmoïdales,

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

- l'opération de Saunders, la dermoplastie ou la septodermoplastie sans ou avec greffe (cellules amniotiques, cellules de muqueuse jugale cultivées ou lambeau cutané),
- l'obstruction nasale de Young unilatérale ou bilatérale : elle a manifestement une grande efficacité, mais ses retentissements divers, notamment psychologiques, ne sont pas négligeables.

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

6. Le traitement dans l'urgence des épistaxis aiguës peut comporter :

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

7. L'antibioprophylaxie est recommandée lors de tout acte endo-nasal, même pour des méchages d'une durée inférieure à 48 heures, en raison du risque infectieux présenté par ces patients.

8. Les traitements anticoagulants ou anti-agrégants ne sont pas une contre-indication absolue. L'évaluation bénéfices/risques doit être discutée au cas par cas. Le risque d'aggravation des épistaxis devra être mesuré relativement aux bénéfices impératifs de l'indication. L'institution de tels traitements mérite une coordination étroite des praticiens impliqués.

► **Prise en charge de l'anémie**

La supplémentation martiale est conseillée pour tous les patients qui ont des épistaxis répétées responsables d'une anémie ferriprive au long cours. Les patients ayant une intolérance au fer per os peuvent bénéficier d'injections intraveineuses de fer toutes les 3 semaines.

Les transfusions sont réalisées en accord avec les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)³.

► **Prise en charge des fistules artérioveineuses pulmonaires**

1. 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 risques modérés ;

3. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d8b9ffd3b83d066e452dfaf1274dd307.pdf

- du risque d'embolie paradoxale qui contre-indique la pratique de la plongée sous-marine.
2. Le traitement de choix des MAVP dont le vaisseau afférent est accessible techniquement est la vaso-occlusion de l'artère afférente pendant une artériographie avec une éventuelle mesure de la pression artérielle pulmonaire (PAP). Chez l'adulte, il est recommandé de réaliser cet examen sans anesthésie générale.
 3. Une antibioprophylaxie peut être réalisée par voie intraveineuse au moment de la vaso-occlusion.
 4. Les MAVP découvertes chez la femme enceinte peuvent être vaso-occluses en cours de grossesse par des équipes expérimentées et multidisciplinaires en cas de retentissement vital maternel et/ou foetal.
 5. Pour le traitement des MAVP diffuses, un avis auprès du réseau de prise en charge est conseillé (avis d'experts).

► **Prise en charge des MAV hépatiques**

1. Le retentissement des MAV hépatiques est surtout cardiaque et donc souvent trompeur.
2. Le traitement médical sera adapté à la manifestation :
 - cardiaque (hyper-débit par shunt intra-hépatique), traitement de l'insuffisance cardiaque, correction de l'anémie, prise en charge de l'arythmie ;
 - hypertension portale, (traitement des varices œsophagiennes, de l'ascite) ;
 - pseudo-biliaire d'une angiocholite douloureuse (chirurgie) ou de bilome
3. Les mesures chirurgicales (ligature de l'artère hépatique) ou interventionnelles (embolisation de branches de l'artère hépatique) ne sont pas recommandées actuellement. Elles sont encore à évaluer et comportent un risque de nécrose hépatique.
4. L'indication d'une transplantation hépatique en cas de nécrose biliaire, d'hypertension portale ou d'insuffisance cardiaque symptomatique, devra faire l'objet d'une discussion entre experts en réunion multidisciplinaire.

► **Prise en charge des MAV neurologiques**

1. Le traitement des MAV cérébrales doit être fait dans un centre expérimenté dans les maladies neuro-vasculaires.
2. Différentes techniques peuvent être utilisées : embolisation, chirurgie et radiothérapie (pour les MAV non hémorragiques). Elles devront toutefois faire l'objet d'une discussion au sein d'un groupe d'experts.

► **Prise en charge des angiomes digestifs**

1. Il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des télangiectasies de la muqueuse digestive sans signes d'appel, car les actions préventives n'ont, à ce jour, pas encore démontré leur intérêt.
2. Le traitement endoscopique des télangiectasies gastro-intestinales hémorragiques utilise soit la coagulation au laser plasma argon, soit les sclérosants.

► **Prise en charge des télangiectasies cutanées**

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

2.4 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

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

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

Cette ETP concerne les différents organes impliqués dans la maladie :

- au plan ORL, il est demandé au patient de faire une humidification nasale pluriquotidienne avec du sérum physiologique et une humidification nocturne grâce à la mise en place de pommade le soir. Il devra également noter ses épistaxis sur des grilles prévues à cet effet afin de pouvoir évaluer l'efficacité des traitements proposés. Par ailleurs, un document d'information est remis au patient afin que lui soit évité toute manipulation nasale (contre-indication aux intubations par voie nasale), et afin qu'en cas d'épistaxis prolongée les méchages avec des mèches résorbables

soient privilégiés. Concernant l'usage des anticoagulants, la contre-indication est relative et adaptée à la tolérance du patient ;

- au plan pulmonaire, les patients sont informés de l'intérêt d'une antibioprophylaxie systématique en cas d'affection de type endocardite infectieuse, en cas de soins dentaires ou encore de chirurgie, et de la contre-indication à la pratique de la plongée sous-marine ;
- au plan hépatique, la présence de MAV hépatiques contre-indique tout geste invasif (ponction biopsie hépatique), sauf si celui-ci a été justifié par un centre de compétences ;
- au plan génétique, les patients sont informés lors de la consultation de l'intérêt d'informer les autres membres de la famille qui pourraient être concernés par la maladie de Rendu-Osler. À cet effet, un formulaire d'information, qu'ils pourront transmettre aux sujets apparentés, leur est remis.

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

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

Le cas échéant, le patient pourra être dirigé vers les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)⁴

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

4. Il s'agit d'un guichet unique, ayant pour missions l'information, l'accueil et le conseil. Une fois les besoins du patient évalués, il lui sera proposé un plan personnalisé de compensation, un accompagnement ainsi qu'un suivi par le biais d'une commission des droits et de l'autonomie.

3. Suivi

3.1 Objectifs

- surveiller l'évolution de la maladie ;
- informer les patients des protocoles cliniques et thérapeutiques en cours.

3.2 Professionnels impliqués

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

3.3 Suivi dans le centre national de référence ou dans un centre de compétences

3.3.1. Surveillance

► Consultation au sein du centre de compétences

Le patient est invité à consulter le centre de compétences, chaque année si possible.

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

► Des MAV pulmonaires

Si le dépistage initial des MAVP est négatif, les examens de dépistage doivent être répétés, selon les mêmes modalités tous les 5 ans.

► Des anomalies vasculaires hépatiques

- en l'absence d'atteinte hépatique ou de signes cliniques dus à la localisation hépatique de la maladie, la surveillance par échodoppler hépatique pourra être espacée de 3 à 5 ans ;
- en présence de signes cliniques dus à la localisation hépatique de la maladie, la surveillance par l'échographie Doppler hépatique est

préconisée tous les ans en association à l'échographie cardiaque avec mesure du débit cardiaque.

► **Des anomalies vasculaires cérébrales et spinales**

- il n'existe pas de consensus actuellement sur la surveillance de ces MAV ;
- en l'absence de localisation vasculaire cérébrale ou spinale, il est inutile de prévoir un contrôle systématique chez l'adulte.
- si elle est normale avant l'âge de 6 mois, l'IRM de dépistage des MAV cérébrales et spinales peut être répétée chez l'enfant à l'âge de 6 ans en l'absence de symptomatologie clinique, ou plus tôt devant des signes neurologiques.

3.3.2. Rythme et contenu des consultations

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

Le rythme de consultation dépendra de l'état clinique de chaque patient et devra être défini par le médecin coordonnateur, notamment en fonction des complications présentées par chaque cas.

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 hors liste) et le cas échéant une demande d'ALD de la liste des 30⁵.

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

Le tableau ci-dessous propose une base de travail pour programmer la surveillance du patient, laquelle sera à réajuster au cas par cas.

Centre de référence ou centre de compétences	1 fois par an.
Consultation ORL	En fonction de la gravité des épistaxis.
Consultation en pneumologie et examens complémentaires (scanner thoracique, échographie cardiaque de contraste)	Tous les 5 ans en l'absence de MAVP. De manière plus rapprochée en cas de MAVP surveillées et/ou traitées (angioscanner).
Consultation en hépato-gastro-entérologie et échographie Doppler hépatique	Tous les 5 ans en l'absence d'anomalies cliniques et radiologiques. Tous les 3 ans en cas d'anomalies radiologiques isolées. Tous les ans en cas d'anomalies hépatiques ayant un retentissement clinique. L'atteinte digestive (capsule et/ou endoscopie) n'est contrôlée qu'en cas de saignement extériorisé ou d'anémie inexpliquée.
Consultation en cardiologie	Tous les ans en cas de retentissement clinique de l'atteinte hépatique (dyspnée).
Consultation en neurologie et IRM cérébrale et spinale	En fonction des symptômes. IRM cérébrale et spinale réalisée 1 fois, non contrôlée en cas de normalité. En cas d'anomalie, le rythme de surveillance est à rediscuter, en fonction des lésions, par un centre expert.

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

Ce travail a été coordonné par le P^r Henri Plauchu et le D^r Sophie Dupuis-Girod, du centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler, à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu à Lyon, en liaison avec le D^r Marie-Claude Hittinger, chef de projet dans le service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades (Smacdam) de la HAS.

Les documents ont été relus par l'Afssaps et le service d'évaluation du médicament (SEM) ainsi que par le service d'évaluation des dispositifs (SED) de la HAS.

Les experts suivants ont participé à leur élaboration :

Groupe de travail

- P^r Emmanuel Babin, otorhinolaryngologie, Caen,
- P^r Marie-France Carette, radiologie-pneumologie, Paris,
- P^r Thierry Chinet, pneumologie, Paris,
- Mme Dominique Cortadellas, association Amro, Saint-Geniès-des-Mourgues,
- D^r Sophie Dupuis-Girod, génétique, pédiatrie, centre de référence, Lyon,
- P^r Pierre-Yves Hatron, médecine interne, Lille
- P^r Jean-Philippe Neau, neurologie, Poitiers,
- P^r Henri Plauchu, génétique, pédiatrie, centre de référence, Lyon,
- D^r Sophie Rivière, médecine interne, Montpellier

Groupe de lecture

- P^r Emmanuel Babin, ORL, Caen
- P^r Jean-Michel Bartoli, radiologie, Marseille
- D^r Sylvie Beot, radiologie, Nancy,
- P^r Serge Bracard, neuroradiologie interventionnelle, Nancy
- P^r Jacques Cadranel, pneumologie, Paris
- P^r Marie-France Carette, radiologie interventionnelle, Paris
- D^r Jean-Pierre Cercueil, radiologie, Dijon
- P^r Thierry Chinet, pneumologie, Paris
- P^r Vincent Cottin, pneumologie, Lyon

- P^r Louis Crampette, ORL, Montpellier
- P^r Patrick Dessi, ORL, Marseille
- P^r Victor de Ledhingen, hépato-gastro-entérologie, Bordeaux
- D^r Pierre-Nicolas D'Halluin, hépato-gastro-entérologie, Rennes
- D^r Richard Dorent, cardiologie, Paris
- P^r Olivier Dubourg, cardiologie, Paris
- D^r Sophie Dupuis-Girod, génétique, pédiatrie, Lyon
- P^r Valérie Franco-Vidal, ORL, Bordeaux
- P^r Brigitte Gilbert-Dussardier, génétique, pédiatrie, Poitiers
- D^r Isabelle Ginon, cardiologie, Lyon
- P^r Maurice Giroud, neurologie, Dijon
- P^r François Godart, pédiatrie (cardiologie), Lille
- D^r Jean-Didier Grange, hépato-gastro-entérologie, Paris
- P^r. Patrick Hillon, hépato-gastro-entérologie, Dijon
- P^r Roger Jankowki, ORL, Nancy
- P^r Pierre Kaminsky, neurologie, Nancy
- P^r Jean-Michel Klossek, ORL, Poitiers
- D^r Gaëtan Lesca, génétique moléculaire, Lyon
- D^r Richard Lorho, hépato-gastro-entérologie, Rennes
- D^r Denis Marion, radiologie, Lyon
- D^r Vincent Maunoury, hépato-gastro-entérologie, Lille
- D^r Olivier Merrot, ORL, Lyon
- P^r Jean-Philippe Neau, neurologie, Poitiers
- P^r Sylvie Odent, génétique, Rennes
- D^r Augustin Ozanne, neuroradiologie (interventionnelle), Paris
- P^r Georges Pageaux, hépato-gastro-entérologie, Montpellier
- D^r Marie-Astrid Piquet, hépato-gastro-entérologie, Caen
- P^r Henri Plauchu, génétique, pédiatrie, Lyon
- P^r Martine Remy-Jardin, radiologie interventionnelle, Lille
- P^r Didier Revel, radiologie interventionnelle, Lyon
- D^r Sophie Rivière, médecine interne, Montpellier
- D^r Thomas Ronzière, neurologie, Rennes
- D^r Thierry Secchi, dermatologie, Lyon
- D^r Florent Soubrier, génétique moléculaire, Paris
- D^r Annick Toutain, génétique, Tours
- P^r Hélène Vernhet, radiologie interventionnelle, Montpellier
- D^r Gérard Zalcman, pneumologie, Caen

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

Centre national de référence Lyon	
Chef d'équipe	P ^r H. Plauchu, D ^r S. Dupuis-Girod
Adresse	CHU de Lyon Hôpital Hôtel-Dieu 69288 Lyon Cedex 02
Service	génétique clinique
Tel	04 72 41 32 94
Centre de compétences Montpellier	
Chef d'équipe	D ^r Sophie Rivière
Adresse	CHRU de Montpellier Hôpital Saint-Éloi 80, av. Augustin-Fliche, 34295 Montpellier
Service	médecine interne A
Tel	04 67 33 73 37
Centre de compétences Rennes	
Chef d'équipe	D ^r Romain Corre
Adresse	CHU de Rennes Hôpital Pontchaillou 2, rue Henri-le-Guillou, 35033 Rennes
Service	pneumologie
Tel	02 99 28 24 78
Centre de compétences Caen	
Chef d'équipe	D ^r Emmanuel Babin CHU de Caen Hôpital Côte-de-Nacre
Adresse	Avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen Cedex
Service	oto-rhino-laryngologie
Tel	02 31 06 46 40

Centre de compétences Paris	
Chef d'équipe	P ^r Marie-France Carette CHU de Paris Hôpital Tenon
Adresse	4, rue de la Chine, 75790 Paris Cedex 20
Service	radiologie-pneumologie interventionnelle
Tel	01 56 01 66 70
Centre de compétences Paris	
Chef d'équipe	P ^r Pascal Lacombe CHU de Paris Hôpital Ambroise-Paré
Adresse	9, av. Charles-de-Gaulle, 92104 Boulogne- Billancourt
Service	radiologie-pneumologie interventionnelle
Tel	01 49 09 55 49
Centre de compétences Bordeaux	
Chef d'équipe	D ^r Pierre Duffau, P ^r Jean-Pierre Viallard
Adresse	CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin Place Amélie - Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex
Service	médecine interne
Tel	05 56 79 61 31
Centre de compétences Nancy	
Chef d'équipe	P ^r Pierre Kaminsky
Adresse	Hôpital de Brabois Tour Drouet 4 ^e étage, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre
Service	médecine interne
Tel	03 83 15 40 60
Centre de compétences Tours	
Chef d'équipe	P ^r Pascal Magro
Adresse	CHU de Tours Hôpital Bretonneau 2, bd Tonnellé, 37044 Tours Cedex
Service	pneumologie
Tel	02 47 47 37 87

Centre de compétences Poitiers	
Chef d'équipe	P ^r Brigitte Gilbert
Adresse	CHRU de Poitiers Hôpital Jean-Bernard BP 577, 86021 Poitiers Cedex
Service	génétique
Tel	05 49 44 39 22
Centre de compétences Dijon	
Chef d'équipe	P ^r Bernard Lorcerie
Adresse	CHU de Dijon Hôpital le Bocage 2, bd Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 21034 Dijon Cedex
Service	médecine interne
Tel	03 80 29 33 00
Centre de compétences Lille	
Chef d'équipe	P ^r Pierre-Yves Hatron
Adresse	CHU de Lille Hôpital Claude-Huriez Rue Michel-Polonovski, 59037 Lille Cedex
Service	médecine interne
Tel	03 20 44 50 48
Centre de compétences Marseille	
Chef d'équipe	P ^r Jean-Robert Harle, D ^r Nicolas Schleinitz
Adresse	CHU de Marseille Hôpital de la Conception 147, bd Baille, 13385 Marseille
Service	médecine interne
Tel	04 91 38 35 01

Associations de patients

- Association Maladie Rendu-Osler - HHT
Amro France - HHT
<http://www.amrofrance-hht.org>
- Association maladie génétique orpheline Rendu-Osler
Amgoro
<http://amgoro.free.fr>

Annexe 3. Références

Buscarini (E.), Plauchu (H.), Garcia Tsao (G.), et al., « Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia : consensus recommendations », *Liver International*, tome 26, n°9, novembre 2006, p. 1040-1046.

Shovlin (C. L.), Guttmacher (A. E.), Buscarini (E.), et al., « Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) », *American Journal of Medical Genetics*, tome 91, n°1, mars 2000, p. 66-67.

Sadick (H.), Naim (R.), Oulmi (J.), Hormann (K.), Bergler (W.), « Plasma surgery and topical estriol : effects on the nasal mucosa and long-term results in patients with Osler's disease », *Otolaryngology – Head Neck Surgery*, tome 129, n°3, septembre 2003, p. 233-238.

Folz (B. J.), Tennie (J.), Lippert (B. M.), Werner (J. A.), « Natural history and control of epistaxis in a group of German patients with Rendu-Osler-Weber disease », *Rhinology*, tome 43, n°1, mars 2005, p. 40-46.

Faughnan (M.E.), Thabet (A.), Mei-Zahav (M.), et al., « Pulmonary arteriovenous malformations in children : outcomes of transcatheter embolotherapy », *The Journal of Pediatrics*, tome 145, n°6, décembre 2004, p. 826-831.

Pollak (J. S.), Saluja (S.), Thabet (A.), Henderson (K. J.), Denbow (N.), White (R. I.) Jr., « Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations », *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, tome 17, n°1, janvier 2006, p. 35-45.

Remy-Jardin (M.), Dumont (P.), Brillet (P. Y.), Dupuis (P.), Duhamel (A.), Remy (J.), « Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy : helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up », *Radiology*, tome 239, n°2, mai 2006, p. 576-585.

Caselitz (M.), Wagner (S.), Chavan (A.), et al., « Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease) », *Gut*, tome 42, n°1, janvier 1998, p. 123-126.

Azoulay (D.), Precetti (S.), Emile (J. F.), et al., « Liver transplantation for intrahepatic Rendu-Osler-Weber's disease: the Paul Brousse hospital experience », *Gastroenterologie clinique biologique*, volume 26, n°10, octobre 2002, p. 828-34.

Boillot (O.), Bianco (F.), Viale (J.P.), et al., « Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement », *Gastroenterology*, tome 116, n°1, janvier 1999, p. 187-192

Lerut (J.), Orlando (G.), Adam (R.), et al., « Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia : Report of the European liver transplant registry », *Annals of Surgery*, tome 244, n°6, décembre 2006, p. 854-864.

HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr