

# Maladie de Rendu-Osler

## Manifestations cliniques et prise en charge multidisciplinaire

Drs CECILIA FRIGERIO<sup>a</sup>, NICOLE AEBISCHER<sup>b</sup>, DAVID BAUD<sup>c</sup>, Pr LUISA BONAFE<sup>d</sup>, Drs FLORENCE FELLMANN<sup>e</sup>, CHRISTOS IKONOMIDIS<sup>f</sup>, Pr LUCIA MAZZOLAI<sup>g</sup>, Drs PATRIK MICHEL<sup>h</sup>, CRISTINA NICHITA<sup>i</sup>, Pr SALAH DINE QANADLI<sup>j</sup> et Dr ROMAIN LAZOR<sup>a,k</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 896-901

La maladie de Rendu-Osler (MRO), ou télangiectasie hémorragique héréditaire (*hereditary hemorrhagic telangiectasia*), est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante qui se manifeste par des épistaxis récidivantes, des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artérioveineuses (MAV) viscérales pouvant entraîner des complications graves. Le diagnostic est souvent tardif en raison de la rareté de la maladie et de la variété des manifestations cliniques. La prise en charge de la MRO comporte le dépistage systématique des MAV viscérales à intervalles réguliers, des mesures destinées à prévenir les complications, et des traitements symptomatiques. Un programme standardisé par une équipe multidisciplinaire permet d'améliorer la prise en charge des patients atteints de MRO.

### Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): clinical manifestations and multidisciplinary management

*Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), or Osler-Weber-Rendu syndrome, is a rare genetic disorder with autosomal dominant inheritance, characterized by recurrent epistaxis, mucocutaneous telangiectasia and visceral arteriovenous malformations (AVMs), which may lead to severe complications. The diagnosis of HHT is often delayed due to the rarity of the disease, and the variety of clinical manifestations. The management of HHT includes systematic screening for visceral AVMs at regular intervals, preventive interventions to reduce the risk of complications, and symptomatic measures. A multidisciplinary standardized program in specialised centers may improve the management of patients with HHT.*

### INTRODUCTION

La maladie de Rendu-Osler (MRO) est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, à l'origine de multiples télangiectasies cutanéomuqueuses et malformations artérioveineuses viscérales (MAV).<sup>1</sup> Les organes principalement touchés par les MAV sont les poumons, le foie, le tractus digestif et le cerveau.<sup>1</sup> Les complications principales de ces lésions sont liées aux shunts artérioveineux pulmonaires telles les embolies paradoxales ou l'hypoxémie, une anémie secondaire aux hémorragies récidivantes et des thromboses.<sup>2</sup> Le

diagnostic de MRO peut être posé cliniquement ou grâce à une analyse génétique.<sup>3</sup> L'atteinte de divers organes est l'une des caractéristiques de la MRO, ce qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire, de préférence dans un centre spécialisé.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence globale de la MRO est d'environ 1/5000 à 1/10000 mais il existe des variations régionales (avec une prévalence très élevée dans le Jura français).<sup>4,5</sup> Les hommes et les femmes sont atteints à des fréquences équivalentes.<sup>6</sup> La pénétrance de la MRO est très variable et augmente avec l'âge. En général, les individus atteints sont asymptomatiques à la naissance.<sup>1,7</sup> A 16 ans, environ 62% des individus présentent des manifestations de la maladie, alors qu'à 40 ans ce pourcentage s'élève à plus de 90%.<sup>7</sup> L'espérance de vie des patients est diminuée en moyenne de 6,8 ans<sup>8</sup> par rapport à la population générale, et environ 10% des individus atteints décèdent des complications de la maladie.<sup>9</sup>

### GÉNÉTIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

S'agissant d'une maladie à transmission autosomique dominante, les patients porteurs de la mutation ont un risque de 50% de transmettre la maladie à leur descendance.<sup>10</sup> L'état homozygote est considéré comme non viable. Trois gènes ont été identifiés dans la MRO: *ENG*, *ACVRL1* (ou *ALK1*) et plus rarement *MADH4*.<sup>11</sup> Dans la majorité des cas de MRO (environ 80%), les mutations sont identifiées dans les gènes *ENG* et *ACVRL1*;<sup>12</sup> plus de 600 mutations ont été répertoriées jusqu'ici dans ces deux gènes. Les mutations du gène *ENG* (MRO type 1) sont responsables d'environ 53% des cas de MRO.<sup>13</sup> Ce gène code pour l'endogline, un corécepteur de la famille du *tumor growth factor beta* (TGF- $\beta$ ). La majorité des mutations sont de type non-sens, entraînant une inactivation d'une des deux copies du gène et créant ainsi un déséquilibre quantitatif du produit du gène.<sup>14</sup> Les mutations du gène *ACVRL1* (MRO type 2) sont responsables d'environ 47% des cas de MRO.<sup>13</sup> Ce gène code pour l'*activin receptor-like kinase 1*, un récepteur appartenant aussi à la famille du TGF- $\beta$ . Il s'agit principalement de mutations faux-sens entraînant la traduction d'une protéine mutée et instable, ne pouvant pas fonctionner normalement et induisant ainsi un déséquilibre qualitatif de la protéine.<sup>15</sup> Le gène *MADH4* code pour le facteur de transcription Smad4 qui intervient dans la voie de signalisation du TGF- $\beta$  et représente une minorité des mutations responsables de la maladie (environ 2-3% des cas de MRO).<sup>12</sup> La mutation du gène *MADH4* est

<sup>a</sup>Service de pneumologie, <sup>b</sup>Service de cardiologie, <sup>c</sup>Service de gynécologie-obstétrique, <sup>d</sup>Centre des maladies moléculaires, Département médico-chirurgical de pédiatrie, <sup>e</sup>Service de génétique médicale, <sup>f</sup>Service d'ORL, <sup>g</sup>Service d'angiologie, <sup>h</sup>Service de neurologie, <sup>i</sup>Service de gastroentérologie et hépatologie, <sup>j</sup>Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV, 1011 Lausanne; <sup>k</sup>Centre de référence des maladies pulmonaires rares, Hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon, Lyon, France  
romain.lazor@chuv.ch

responsable d'un syndrome associant MRO et polypose juvénile.<sup>12,16</sup> Ces trois gènes codent donc tous pour des protéines qui interviennent dans la voie de signalisation de la famille TGF- $\beta$  dépendant de Smad dans les cellules endothéliales. Les mutations sont associées à une diminution de la production de Smad4, responsable d'une perte de contrôle de l'angiogenèse qui aboutit à la formation de vaisseaux anormaux (télangiectasies et MAV) caractéristiques de cette maladie.<sup>16,17</sup> La MRO pourrait donc être en partie liée à un état de déséquilibre entre des facteurs pro et antiangiogéniques.<sup>18</sup>

## CORRÉLATIONS GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

Tous les signes de la maladie peuvent survenir indépendamment de la mutation sous-jacente.<sup>19</sup> Il existe néanmoins des différences dans la prévalence de malformations artérioveineuses entre MRO type 1 et MRO type 2. Dans la MRO type 1 (*ENG*), les épistaxis sont plus précoces et les MAV pulmonaires non seulement plus précoces mais aussi plus nombreuses<sup>19,20</sup> et les patients présentent une fréquence augmentée de MAV cérébrales. Dans la MRO type 2 (*ACVRL1*), les MAV hépatiques surviennent plus fréquemment et ont un risque plus élevé de devenir symptomatiques au cours du temps.<sup>21</sup> Le génotype ne permet toutefois pas de prévoir les différentes manifestations cliniques de la maladie et n'influence pas la prise en charge. De plus, au sein d'une famille porteuse d'une mutation spécifique, les manifestations cliniques peuvent être très différentes d'un individu à l'autre.<sup>22</sup> En ce qui concerne les mutations de *MADH4*, un suivi particulier est préconisé en raison du risque augmenté de cancer digestif.<sup>23</sup>

## DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE RENDU-OSLER

Les critères de Curaçao permettent de poser cliniquement un diagnostic de MRO (**tableau 1**). Le diagnostic est considéré comme certain si 3 critères sur 4 sont présents, et possible si 2 critères sur 4 sont présents.

Le diagnostic peut aussi être fait par biologie moléculaire. La recherche de mutations est disponible pour les gènes *ENG*, *ACVRL1* et *MADH4*. Des mutations dans les gènes *ENG* et *ACVRL1* sont identifiées chez 80% des patients diagnostiqués par les critères cliniques.<sup>15</sup> L'analyse génétique permet d'identifier la mutation spécifique dans une famille, rendant possible l'identification d'autres membres de la famille atteints mais encore asymptomatiques.<sup>23</sup> Le diagnostic génétique est parti-

<b>TABLEAU 1</b>		<b>Critères de Curaçao pour le diagnostic clinique de la maladie de Rendu-Osler (MRO)</b>
------------------	--	---

1. Epistaxis: spontanées, récurrentes
2. Télangiectasies cutanéomuqueuses multiples: langue, lèvres, doigts, nez
3. Malformations artérioveineuses viscérales: pulmonaires, hépatiques, cérébrales, digestives
4. Histoire familiale: MRO chez un parent au premier degré, diagnostiquée selon les mêmes critères

### Interprétation

Diagnostic certain: 3 critères ou plus  
Diagnostic possible: 2 critères  
Diagnostic improbable: 1 critère

<b>TABLEAU 2</b>		<b>Fréquence des manifestations principales de la maladie de Rendu-Osler</b>
<b>Manifestations</b>		<b>%</b>
Epistaxis		95
Télangiectasies cutanéomuqueuses		75
Télangiectasies digestives		15-30
Malformations artérioveineuses cérébrales		10-12
Malformations artérioveineuses pulmonaires		15-33
Malformations artérioveineuses hépatiques		41-78

culièrement utile pour les patients porteurs d'un diagnostic suspect de MRO, alors qu'il l'est moins pour les patients pour lesquels le diagnostic est certain ou au contraire improbable.<sup>24</sup>

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques (**tableau 2**) sont variables et sont la conséquence des MAV, qui touchent plusieurs organes simultanément chez un tiers des patients.<sup>9</sup> Une MAV est une communication entre une artère et une veine en l'absence de capillaire.

### Epistaxis et télangiectasies

Environ 95% des patients atteints de MRO développent des épistaxis, complication des télangiectasies nasales, souvent spontanées et récidivantes, qui augmentent avec l'âge et sont à l'origine d'anémies parfois sévères.<sup>9</sup>

Les télangiectasies cutanéomuqueuses sont présentes chez environ 75% des patients atteints de MRO et sont en général visibles sur le visage, les conjonctives, la muqueuse buccale, les oreilles et les doigts (**figure 1**).<sup>25</sup> Ces lésions tendent à augmenter en nombre et en taille avec l'âge.<sup>18</sup> Dans certains cas, ces vaisseaux anormaux peuvent saigner mais le plus souvent ils représentent seulement un problème de nature esthétique.<sup>1</sup>

### Malformations artérioveineuses digestives

La fréquence des télangiectasies gastro-intestinales se situe aux alentours de 15 à 30% chez les patients atteints de MRO.<sup>6</sup> Des

**FIG 1** Télangiectasies cutanées chez une femme atteinte de maladie de Rendu-Osler



télangiectasies peuvent être identifiées tout au long du tractus digestif, mais la plupart se trouvent dans l'intestin grêle et l'estomac.<sup>26</sup> Les complications qui peuvent apparaître sont des hémorragies chroniques à bas bruit, qui tendent à augmenter avec l'âge et qui nécessitent parfois des transfusions sanguines. Une hématomèse ou un méléna surviennent chez environ 33% des patients atteints de la MRO.<sup>27</sup> Une évaluation endoscopique est préconisée en cas d'anémie dont la sévérité n'est pas expliquée par les seules épistaxis, ou lorsque le patient présente une hémorragie digestive aiguë ou chronique.<sup>18</sup>

### Malformations artérioveineuses cérébrales

Les MAV cérébrales surviennent avec une fréquence de 10-12% chez les patients atteints de MRO.<sup>24,28</sup> L'atteinte cérébrale peut se manifester par divers types de malformations vasculaires dont des MAV cérébrales, des fistules artérioveineuses et des télangiectasies.<sup>29</sup> L'incidence d'hémorragie cérébrale est faible (rétrospectivement environ 0,5% par an)<sup>28</sup> mais les conséquences sont graves en termes de morbidité et mortalité.<sup>9</sup> Ces considérations sont à prendre en compte dans la discussion du rapport risque/bénéfice du dépistage et du traitement des MAV cérébrales. Les recommandations internationales proposent de faire un dépistage des malformations vasculaires cérébrales par IRM chez tout patient avec un diagnostic certain ou suspect de MRO.<sup>23</sup>

### Malformations artérioveineuses pulmonaires

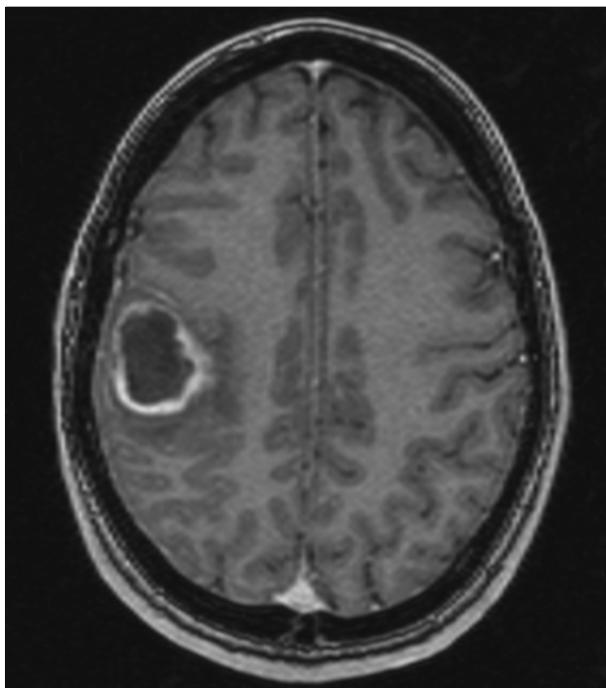
Les MAV pulmonaires surviennent avec une fréquence variant entre 15 et 33% chez les patients atteints de MRO.<sup>13,30</sup> Les MAV pulmonaires sporadiques (hors MRO) sont rares: environ 94% des individus porteurs d'une MAV pulmonaire sont atteints de MRO.<sup>31</sup> Asymptomatiques dans la majorité des cas, les MAV pulmonaires sont des équivalents de shunts droite-gauche plus ou moins importants qui peuvent être à l'origine d'une hypoxémie chronique, d'une dyspnée d'effort et d'une cyanose.<sup>30,32</sup> Les MAV pulmonaires peuvent aussi être responsables de complications graves pulmonaires et neurologiques: il s'agit de la survenue d'hémoptysie, d'hémothorax, d'hypertension pulmonaire et, au niveau du système nerveux central, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) constitués ou transitoires, d'abcès cérébraux par le biais d'embolie paradoxale de thrombus sanguin stérile ou non (figure 2) et de migraines.<sup>11,33</sup> Les examens de choix pour le dépistage des MAV pulmonaires sont le scanner thoracique (figure 3A) et l'échocardiographie transthoracique de contraste réalisée par injection intraveineuse de microbulles; l'échocardiographie permet aussi le dépistage de l'hypertension pulmonaire.<sup>23</sup>

### Malformations artérioveineuses hépatiques

Une atteinte hépatique est présente chez 41-78% des patients atteints de MRO, mais la plupart sont asymptomatiques.<sup>34,35</sup> Trois types de shunts hépatiques peuvent coexister: des shunts entre 1) artère hépatique et veine hépatique; 2) artère hépatique et veine porte et 3) veine porte et veine hépatique. Ces shunts intrahépatiques sont responsables de complications cliniques telles qu'une insuffisance cardiaque à haut débit, une hypertension portale et une ischémie biliaire.<sup>36</sup> L'examen de choix pour le dépistage des MAV hépatiques est l'échographie Doppler abdominale ou l'IRM hépatique.<sup>23</sup>

	<b>FIG 2</b>	<b>IRM cérébrale</b>	
--	--------------	----------------------	--

Abcès cérébral chez une patiente atteinte de maladie de Rendu-Osler avec malformations artérioveineuses pulmonaires. Le scanner thoracique a révélé plusieurs malformations artérioveineuses qui ont été occluses après la guérison de l'abcès cérébral.



### Cas particulier des femmes enceintes

Une grossesse chez une patiente avec MRO doit être considérée à risque, malgré le fait que la majorité de ces grossesses se déroulent sans complications. Toute patiente désirant une grossesse devrait bénéficier d'un conseil préconceptionnel multidisciplinaire et des examens de dépistage préconisés chez tout patient avec MRO.

Les complications rencontrées pendant la grossesse sont principalement liées aux MAV pulmonaires: il s'agit d'une augmentation du shunt pulmonaire sous l'effet des hormones de la grossesse, des hémoptysies et des AVC. Les examens de dépistage devraient être réalisés avant le début de la grossesse. On ne fait pas d'examen de dépistage au cours de la grossesse, sauf en cas de forte suspicion clinique de MAV pulmonaire. Une MAV spinale (présente chez 1% des patients) doit également être recherchée au troisième trimestre par IRM en vue d'une future anesthésie péridurale. Un accouchement par voie basse doit être favorisé, avec une deuxième phase du travail écourtée si une MAV cérébrale n'a pas été exclue. Une antibio-prophylaxie et des filtres à air sur les voies veineuses sont indiqués si une MAV pulmonaire n'a pas été exclue.<sup>37</sup>

### TRAITEMENTS

La chronicité et la récurrence des épistaxis dans la MRO rendent souvent problématique la prise en charge et le contrôle des saignements.<sup>38</sup> Différents types de traitements peuvent être proposés aux patients selon la gravité et la fréquence des épistaxis. La mousse hémostatique Floseal, utilisée en application

locale, a montré des bons résultats et permet de diminuer l'utilisation de procédés plus invasifs.<sup>39</sup> L'embolisation sélective, la ligature artérielle, la coagulation endonasale des téléangiectasies à l'aide de laser nd-yag ou KTP ainsi que la cautérisation électrique bipolaire sont des procédures souvent utilisées. Lors d'épistaxis sévères, l'indication à effectuer une greffe cutanée (opération de Saunders) ou une fermeture des fosses nasales (opération de Young) peut être posée.

L'utilisation de traitements hormonaux à base d'œstrogènes ou d'antiœstrogène (tamoxifène) est proposée dans certains cas mais reste controversée, surtout chez l'homme et chez la femme ménopausée au vu des effets secondaires potentiels.<sup>11,40</sup> Le bévacizumab, un agent antiangiogénique utilisé dans le traitement de certaines tumeurs, et l'acide tranexamique, un antifibrinolytique, ont montré une certaine efficacité pour réduire la fréquence et la sévérité des épistaxis dans la MRO, mais ne sont pas encore utilisés en routine clinique.<sup>41-43</sup> La thalidomide semble également réduire la fréquence et l'intensité des épistaxis, mais est pour l'instant du domaine expérimental dans cette indication.<sup>44,45</sup> Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour pouvoir définir la place de ces traitements dans la MRO.<sup>17</sup>

Le traitement des téléangiectasies cutanéomuqueuses par laser peut être réalisé en cas de gêne esthétique ou de saignements répétés, mais ces derniers sont rares.<sup>46</sup>

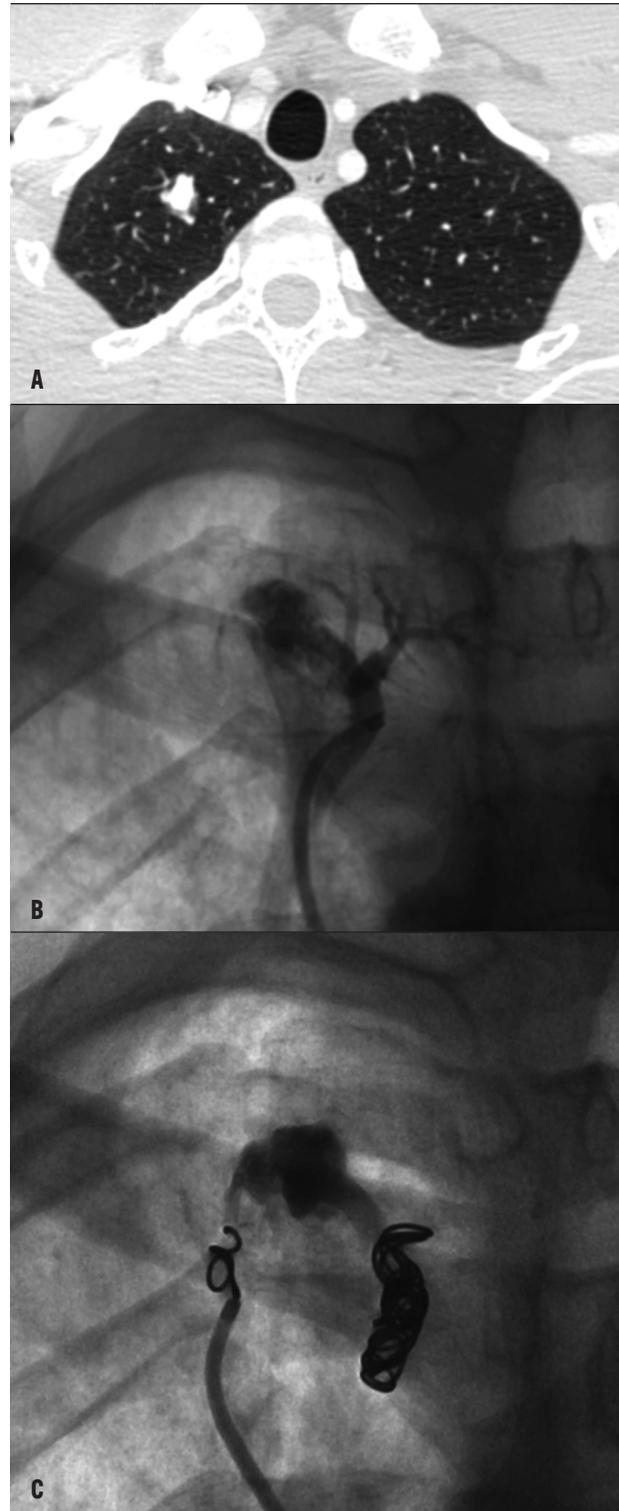
Pour les MAV pulmonaires dépistées par échocardiographie de contraste et scanner thoracique, le traitement préconisé est la vaso-occlusion par voie endovasculaire en radiologie interventionnelle, indiquée lorsque le vaisseau afférent mesure au moins 3 mm de diamètre (figures 3B et 3C).<sup>22</sup> Bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée, des données observationnelles suggèrent que la vaso-occlusion prophylactique diminue le risque de complications ischémiques ou infectieuses du système nerveux central par embolie paradoxale.<sup>47</sup> Le taux de succès de la vaso-occlusion de MAV pulmonaires se situe autour de 75%.<sup>48</sup> Plusieurs séances peuvent être nécessaires en cas de MAV multiples. Une reperméabilisation peut survenir secondairement après une vaso-occlusion initialement efficace, et nécessiter une réintervention. En cas de MAV pulmonaire (ayant bénéficié ou non d'un traitement par vaso-occlusion), la prise prophylactique d'antibiotiques est recommandée avant les interventions dentaires et autres situations à risque de bactériémie, dans le but de diminuer le risque d'embolie paradoxale et d'abcès cérébral.<sup>49,50</sup> Il est également recommandé d'éviter strictement l'entrée de bulles d'air dans la circulation sanguine en plaçant des filtres sur les cathéters veineux, et d'éviter la plongée sous-marine (en raison du risque théorique d'embolie paradoxale en cas de survenue d'embolie gazeuse).<sup>51</sup>

Pour les patients porteurs de MAV hépatiques sévères symptomatiques, la thérapie médicale conventionnelle est préconisée pour chacune des complications possibles (insuffisance cardiaque, hypertension portale). La transplantation hépatique a été jusqu'à ces dernières années le seul traitement curatif et elle est proposée en cas de nécrose biliaire ou symptômes réfractaires au traitement médical.<sup>52</sup> Le bévacizumab par voie systémique a récemment montré un effet favorable sur la symptomatologie des MAV hépatiques et constitue une alternative thérapeutique.<sup>3,53</sup>

FIG 3

## Dépistage et traitement des malformations artérioveineuses pulmonaires

A. scanner thoracique: malformation artérioveineuse du lobe supérieur droit découverte par dépistage; B. artériographie pulmonaire: opacification de la malformation artérioveineuse du lobe supérieur droit; C. vaso-occlusion par mise en place de coils.



En cas de saignements récurrents des téléangiectasies gastro-intestinales, un traitement endoscopique par coagulation au laser Argon est préconisé et nécessite en général plusieurs séances.<sup>23</sup>

Pour le traitement des MAV cérébrales, les interventions à disposition sont l'embolisation artérielle, la microchirurgie et la radiothérapie stéréotaxique, utilisées seules ou en association.<sup>23</sup> L'indication à réaliser de tels traitements, très délicate, relève d'un centre multidisciplinaire spécialisé dans les traitements cérébrovasculaires.

## PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DE LA MALADIE DE RENDU-OSLER

La prise en charge d'un patient suspect de MRO comprend en premier lieu une recherche des critères de Curaçao. Si le diagnostic est certain ou probable, il est indiqué de proposer un dépistage de MAV viscérales et une analyse génétique. Le résultat de cette analyse sera utile au patient lui-même ainsi que pour le dépistage des membres de sa famille encore asymptomatiques ou chez les enfants.<sup>18,24</sup> La surveillance des lésions vasculaires, les mesures prises pour diminuer le risque de complications des MAV et des mesures symptomatiques sont la base du traitement des patients atteints de MRO.<sup>54</sup> Le dépistage des MAV viscérales comprend la réalisation d'un scanner thoracique haute résolution, d'une échocardiographie de contraste, d'un écho-doppler ou d'une IRM hépatique, ainsi que la surveillance de l'hémoglobine, de la ferritine et des tests hépatiques. Les examens d'imagerie sont répétés à intervalles réguliers (trois à cinq ans), car de nouvelles MAV peuvent apparaître au cours de la vie jusque vers l'âge de 50 ans environ. Une angio-IRM cérébrale est proposée à une reprise au cours de la vie. D'autres examens (IRM médullaire, endoscopies digestives) sont réalisés selon la nécessité clinique. Des directives internationales<sup>23</sup> et françaises<sup>55</sup> sont disponibles concernant les examens de dépistage et le suivi clinique de la MRO. Des recommandations existent également pour les enfants et pour les femmes enceintes.

Il est important d'assurer un suivi clinique régulier au moins une fois par an. Il s'agit aussi de fournir des informations au patient et à sa famille à propos du caractère héréditaire de la maladie.

En raison du caractère multi-organique de la MRO, plusieurs spécialistes sont amenés à intervenir dans le traitement et le suivi des patients. Un programme multidisciplinaire structuré est utile pour harmoniser la prise en charge, réaliser en temps utile les examens recommandés et éviter les lacunes ainsi que les examens superflus.<sup>9</sup> Un tel programme, coordonné par le Service de pneumologie, est disponible au Centre hospitalier universitaire vaudois depuis 2011. Une structure similaire existe

aux Hôpitaux universitaires de Genève. Ces deux centres sont en contact régulier avec le Centre de référence national français de la maladie de Rendu-Osler à Lyon ([www.rendu-osler.fr/](http://www.rendu-osler.fr/)). Une association de patients existe en France ([www.amro-france.org/](http://www.amro-france.org/)). Une meilleure connaissance de cette maladie rare par les médecins de premier recours peut contribuer à un diagnostic plus précoce et une prise en charge adaptée plus rapide, réduisant ainsi le risque de complications graves.<sup>56</sup>

**Remerciements:** Les auteurs remercient M<sup>me</sup> Nathalie Bacco pour le travail de secrétariat.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### STRATÉGIE DE RECHERCHE MEDLINE

Les mots-clés suivants ont été utilisés: hereditary hemorrhagic telangiectasia, Rendu-Osler-Weber.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- La maladie de Rendu-Osler (MRO) se caractérise par des épistaxis spontanées, des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artérioveineuses viscérales touchant divers organes (poumon, foie, tube digestif, cerveau)
- Les quatre critères de Curaçao permettent de poser un diagnostic clinique de MRO. Une analyse génétique permet de confirmer le diagnostic
- La prise en charge comporte notamment le dépistage des malformations artérioveineuses viscérales et des traitements destinés à prévenir leurs complications. Des recommandations internationales sont disponibles
- De nouveaux traitements, en particulier le facteur antiangiogénique bévacizumab, ont montré une efficacité sur certaines complications de la MRO
- Un programme structuré multidisciplinaire est disponible dans des centres spécialisés pour améliorer la prise en charge des patients, en évitant les examens superflus et en assurant un suivi régulier
- Lorsque le diagnostic est posé dans une famille, l'analyse génétique permet de rassurer et d'éviter une surveillance inutile chez les non-porteurs de la mutation, et d'appliquer un suivi adéquat chez les individus atteints

1 Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): A view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79:18-24.

2 Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: Screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1999;116: 432-9.

3 Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med* 2014;5: 191-206.

4 Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: A population-based study. *Thorax* 2014;69:161-7.

5 Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999;245: 31-9.

6 Grand'Maison A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ* 2009;180:833-5.

7 Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Here-

ditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical analysis. *J Med Genet* 1992;29: 527-30.

8 Sabba C, Pasculli G, Suppressa P, et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Q J Med* 2006; 99:327-34.

9 Brady AP, Murphy MM, O'Connor TM. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A cause of preventable morbidity and mortality. *Ir J Med Sci* 2009;178:135-46.

10 Sabba C. A rare and misdiagnosed bleeding disorder: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Thromb Haemost* 2005;3: 2201-10.

11 Duffau P, Lazarro E, Viallard JF. Télangiectasie hémorragique héréditaire. *Rev Med Interne* 2014;35:21-7.

12 Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet* 2006;43:793-7.

13 Bayrak-Toydemir P, Mao R, Lewin S, McDonald J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis and management in the molecular era for clinicians. *Genet Med* 2004;6:175-91.

14 Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. Maladie de Rendu-Osler – Dysfonctionnement de la signalisation TGFβ dans les cellules endothéliales. *Med Sci (Paris)*

2010;26:855-60.

15 Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 2006;43:97-110.

16 Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004;363:852-9.

17 Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010;24:203-19.

18 Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: From molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost* 2010;8:1447-56.

19 Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2006;43:371-7.

20 Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007;9:14-22.

21 Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Mutations and manifestations. *Am J Med Genet A* 2006;140:463-70.

22 Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: Issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714-29.

23 \*\* Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.

24 Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860-71.

25 Sadick H, Sadick M, Gotte K, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An update on clinical manifestations and diagnostic measures. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:72-80.

26 Ingrassio M, Sabba C, Pisani A, et al. Evidence of small-bowel involvement in

hereditary hemorrhagic telangiectasia: A capsule-endoscopic study. *Endoscopy* 2004;36:1074-9.

27 Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:415-8.

28 Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92:779-84.

29 Krings T, Ozanne A, Chng SM, et al. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. Review of 50 consecutive patients aged 1 day-60 years. *Neuroradiology* 2005;47:711-20.

30 Cottin V, Chinot T, Lavole A, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:1-17.

31 Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008;63:259-66.

32 Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). *Respiration* 2007;74:361-78.

33 Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: An underestimated association. *Clin Infect Dis* 2007;44:841-5.

34 Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, et al. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol* 2014;61:124-31.

35 Ianora AA, Memeo M, Sabba C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004;230:250-9.

36 Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia

(HHT). *J Hepatol* 2007;46:499-507.

37 Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): Suggested approach for obstetric services. *BJOG* 2008;115:1108-15.

38 Folz BJ, Tennie J, Lippert BM, Werner JA. Natural history and control of epistaxis in a group of German patients with Rendu-Osler-Weber disease. *Rhinology* 2005;43:40-6.

39 Warner L, Halliday J, James K, de Carpentier J. Domiciliary floseal prevents admission for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2014;124:2238-40.

40 Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004;114:705-9.

41 Chen St, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope* 2011;121:644-6.

42 Zaffar N, Ravichakaravathy T, Faughnan ME, Shehata N. The use of anti-fibrinolytic agents in patients with HHT: A retrospective survey. *Ann Hematol* 2015;94:145-52.

43 Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: A European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost* 2014;12:1494-502.

44 Ardelean DS, Letarte M. Anti-angiogenic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet* 2015;6:35.

45 Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* 2010;16:420-8.

46 Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 1990;95:422-7.

47 \* Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic

telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:994-1000.

48 Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: Helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. *Radiology* 2006;239:576-85.

49 Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:643-61.

50 Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J* 2008;205:531-3.

51 Meek ME, Meek JC, Beheshti MV. Management of pulmonary arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2011;28:24-31.

52 Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: A single-center study. *Liver Transpl* 2010;16:340-7.

53 \* Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-55.

54 Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008;14:1269-80.

55 \*\* Haute autorité de santé. Maladie de Rendu-Osler: protocole national de diagnostic et de soins 2009. Disponible sous: [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald\\_31\\_pnds\\_rendu\\_osler\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_31_pnds_rendu_osler_web.pdf). 2009

56 Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, et al. A long diagnostic delay in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: A questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:33.

\* à lire

\*\* à lire absolument