

Mémoire de Maîtrise en médecine no 1881

Caractéristiques cliniques et parcours médical des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler suivis au CHUV

Etudiant

Cecilia Frigerio

Tuteur

Dr. Romain Lazor

Service de Pneumologie, CHUV

Cotuteur

Dresse Florence Fellmann

Service de Génétique Médicale, CHUV

Expert

Prof. Lucia Mazzolai

Service d'Angiologie, CHUV

Objectifs : Les objectifs de ce travail ont consisté à décrire les caractéristiques cliniques et la prise en charge des patients atteints de maladie de Rendu-Osler (MRO) évalués par le réseau multidisciplinaire du CHUV, le parcours médical de ces patients (événements cliniques, informations reçues, examens, traitements) et comparer la prise en charge de patients avant et après la mise en place du réseau multidisciplinaire Rendu-Osler.

Méthodes :

Les critères d'inclusion ont été un diagnostic de MRO « certain » (3 critères de Curaçao) ou « possible » (2 critères de Curaçao). Le critère d'exclusion était un diagnostic « improbable » de MRO (1 critère de Curaçao). L'identification des patients a été réalisée par une recherche dans les bases de données informatisées du CHUV. Les données ont été recueillies de manière rétrospective par questionnaire. Les variables étudiées ont concerné les différentes manifestations cliniques, les examens et traitements entrepris ainsi que les informations fournies aux patients.

Résultats :

56 patients avec MRO ont été identifiés, dont 40/56 (71%) patients ont eu un premier contact avec le CHUV avant 2011 et 16/56 (29%) patients sont entrés au CHUV après 2011. La prévalence des principales manifestations cliniques était : épistaxis 91%, télangiectasies cutanéomuqueuses 90%, malformations artérioveineuses (MAVs) 70%, dont MAVs pulmonaires 46%, MAVs hépatiques 46%, MAVs digestives 43% et MAVs neurologiques 15%. Un bilan de base complet (formule sanguine, ferritine, échocardiographie, scanner thoracique, échographie ou IRM hépatique) à 2 ans de l'entrée au CHUV a été réalisé chez 10% des patients avant 2011 et 44% des patients après 2011 ($p=0.008$). L'information aux patients sur les modalités de transmission de la maladie a augmenté de 25% à 75% ($p<0.001$), et la pratique du diagnostic génétique de 20% à 69% ($p=0.001$) après 2011.

Conclusions :

La prévalence des principales manifestations cliniques était similaire aux données de la littérature. Malgré le fait que la majorité des patients pris en charge au CHUV n'a pas encore bénéficié d'un bilan de dépistage ni d'un suivi approprié, une amélioration significative a été mise en évidence depuis la mise en place du réseau multidisciplinaire en 2011.

Etat des connaissances

Epidémiologie de la MRO

La maladie de Rendu-Osler (MRO), ou télangiectasie hémorragique héréditaire (*hereditary hemorrhagic telangiectasia*, HHT), est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, à l'origine de multiples télangiectasies cutanéomuqueuses et malformations artério-veineuses viscérales (MAVs) (1)(2). La prévalence globale de la MRO est d'environ de 1/5'000 à 1/10'000 mais peut varier entre régions (3)(4). Les hommes et les femmes sont atteints à des fréquences équivalentes (2). La pénétrance de la MRO est très variable et augmente avec l'âge : à 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% (5). En général, les individus atteints sont asymptomatiques à la naissance (1)(5). L'espérance de vie de ces patients est diminuée en moyenne de 6,8 ans (6) et environ 10% des individus atteints vont décéder des complications de la maladie (7).

Aspects génétiques

Trois gènes ont été identifiés dans la MRO: *ENG*, *ACVRL1* (ou *ALK1*) et plus rarement *MADH4*. Dans la majorité des cas cliniques (environ 80%), les mutations sont identifiées dans les gènes *ENG* et *ACVRL1* (8)(9) ; plus de 600 mutations sont répertoriées dans ces deux gènes (www.hhtmutilation.org). 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 (10). L'état homozygote est considéré comme létal in utero ou au plus tard dans la petite enfance (4). Les mutations du gène *ENG* (MRO type 1) sont responsables d'environ 53% des cas de MRO (11). Ce gène code pour l'endogline, un corécepteur de la famille du TGF- β . La majorité des mutations sont des mutations non-sens entraînant une inactivation d'une des deux copies du gène et créant ainsi un déséquilibre quantitatif du produit du gène (12). Les mutations du gène *ACVRL1* (MRO type 2), sont responsables d'environ 47% des cas de MRO (11). Ce gène code pour l'activin receptor-like kinase 1, un récepteur appartenant aussi à la famille du TGF- β . 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 (13). Le gène *MADH4* code pour un facteur de transcription Smad4 qui intervient dans la voie de signalisation du TGF- β et représente une minorité des mutations responsables de la maladie (environ 2-3% des cas de MRO) (8). La mutation du gène *MADH4* est responsable d'un syndrome associant MRO et polypose juvénile (8)(14). Les mutations sont associées à une diminution de la production de Smad4, responsable d'une perte de contrôle de l'angiogenèse qui conduit aux malformations vasculaires caractéristiques de cette maladie (14). Ces trois gènes codent donc tous pour des protéines qui interviennent dans la voie de signalisation de

la famille TGF- β dépendant de Smad dans les cellules endothéliales. Le dysfonctionnement de ces cellules amène à une angiogenèse exagérée qui aboutit à la formation de vaisseaux anormaux (télangiectasies et MAVs) (15). La MRO pourrait donc être en partie liée à un état de déséquilibre entre des facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques (4)(16).

Corrélations génotype-phénotype

Une certaine corrélation entre génotype et phénotype a été observée, même si tous les signes de la maladie peuvent survenir indépendamment de la mutation sous-jacente (17). 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 (18). Il existe néanmoins des différences dans la prévalence de malformations artério-veineuses entre MRO type 1 (*ENG*) et MRO type 2 (*ACVRL1*) (17). Dans la MRO type 1, les épistaxis sont plus précoces et les MAVs pulmonaires plus précoces et plus nombreuses (19) et on observe une fréquence augmentée de MAVs cérébrales (20). Dans la MRO type 2, les MAVs hépatiques surviennent plus fréquemment et ont un risque plus élevé de devenir symptomatiques au cours du temps (20). Le génotype ne permet toutefois pas de prévoir les différentes manifestations cliniques de la maladie et n'influence pas la prise en charge. En ce qui concerne les mutations de *MADH4*, un suivi particulier est préconisé en raison du risque augmenté de cancer digestif (21) .

Diagnostic de la MRO

Les critères de Curaçao ont été établis pour permettre de poser cliniquement un diagnostic de MRO (Tableau1).

Tableau 1: critères cliniques de Curaçao (22)

Critères de Curaçao
<u>Critères</u> <ol style="list-style-type: none">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.
<u>Interprétation</u> <p>Diagnostic certain : 3 critères ou plus</p> <p>Diagnostic possible : 2 critères</p> <p>Diagnostic improbable : 1 critère</p>

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 un de ces 3 gènes sont identifiées chez 90% des patients avec un diagnostic clinique certain (4). L'analyse génétique permet ainsi d'identifier la mutation spécifique dans une famille et rend possible l'identification des membres de la famille atteints mais asymptomatiques (21). Le diagnostic génétique est particulièrement utile pour les patients porteurs d'un diagnostic suspect de MRO, alors qu'il l'est moins pour les patients pour lesquels un diagnostic certain ou improbable a été posé (23)(24).

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont variables et sont la conséquence des malformations vasculaires, qui touchent plusieurs organes simultanément chez 1/3 des patients (7). Classiquement, les signes les plus fréquents sont des épistaxis et des télangiectasies cutanées et de la muqueuse buccale. Environ 95% des patients développent des épistaxis, souvent spontanées et récidivantes, qui augmentent avec l'âge et sont à l'origine d'anémies parfois sévères (4)(7)(25).

Les télangiectasies cutanéomuqueuses (shunts sanguins entre une artériole et une veinule) sont présentes chez environ 75% des patients et sont en général visibles sur les lèvres, la langue, le visage, les conjonctives et les doigts (figure 1) (26). Ces lésions tendent à augmenter en nombre et en taille avec l'âge (16). Dans certains cas, ces vaisseaux anormaux peuvent saigner mais le plus souvent ils représentent seulement un problème de nature esthétique (1).

Figure 1: Téliangiectasies cutanées chez une femme atteinte de la MRO



La MRO est également à l'origine de MAVs (communication entre une artère et une veine en l'absence de capillaire) se situant dans différents organes, notamment les poumons, le foie et le système nerveux central. Les complications principales de ces lésions sont des shunts artério-veineux, des embolies paradoxales et des thromboses (27).

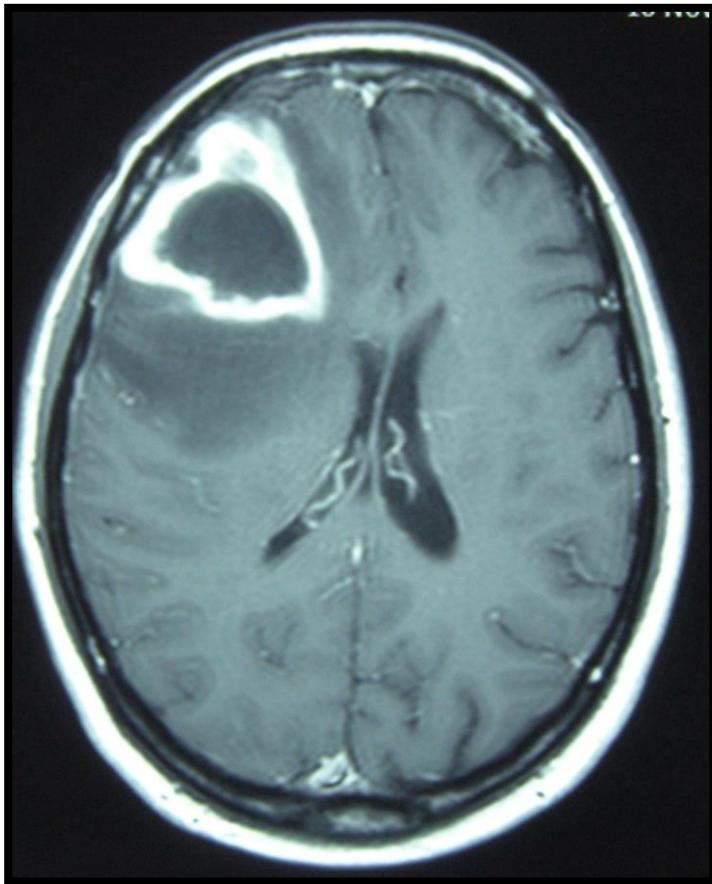
La fréquence des MAVs digestives au niveau de l'intestin grêle et du côlon se situe aux alentours de 15-30% (2). Les MAVs peuvent être identifiées tout au long du tractus digestif, mais la plupart se trouvent dans l'intestin grêle et l'estomac (28). Les complications des MAVs digestives sont des hémorragies chroniques, qui tendent à augmenter avec l'âge et qui nécessitent parfois des transfusions sanguines. Une hématemèse ou un méléna surviennent chez environ 33% des patients atteints de la MRO (29). Une évaluation endoscopique est préconisée lorsque la gravité de l'anémie n'est pas expliquée par les épistaxis et/ou lorsque le patient présente une hémorragie digestive aiguë et/ou chronique (16).

Les MAVs cérébrales surviennent avec une fréquence de 10-12% (23)(30). L'atteinte cérébrale peut se manifester par plusieurs types de malformations vasculaires dont des MAVs cérébrales, des fistules artério-veineuses, et des télangiectasies (31). Le risque annuel d'hémorragie est faible (rétrospectivement environ 0,5%) (30) mais les conséquences sont graves en terme de mortalité et morbidité (7). Ces considérations sont à prendre en compte dans la discussion du rapport risque/bénéfice du dépistage et du traitement des MAVs cérébrales. A l'heure actuelle, il est recommandé de proposer le dépistage des malformations vasculaires cérébrales chez tout patient avec un diagnostic certain ou suspect de MRO (21).

Les MAVs pulmonaires surviennent avec une fréquence variant entre 15-33% (20)(32). Les MAVs pulmonaires sporadiques (hors MRO) sont rares; environ 94% des individus porteurs

d'une MAV pulmonaire sont atteints de MRO (33). Asymptomatiques dans la majorité des cas, les MAVs pulmonaires sont à l'origine dans certains cas d'une hypoxie chronique, de dyspnée à l'effort et d'une cyanose (32)(34). Les MAVs pulmonaires sont aussi responsables de complications graves pulmonaires et neurologiques : il s'agit de la survenue d'hémoptysie, d'hémothorax et, au niveau du système nerveux central, d'accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires, d'abcès cérébraux et de migraines (figure 2) (4). Le shunt droit-gauche formé par les MAVs pulmonaires est présumé être à l'origine des complications neurologiques (35).

Figure 2: Abcès cérébral chez un patient porteur de maladie de Rendu-Osler avec MAV pulmonaire



Les examens de choix pour le dépistage de ces malformations sont l'échocardiographie transthoracique de contraste ou le scanner thoracique (21).

Lorsqu'une MAV pulmonaire est identifiée, la prise d'antibiotiques en prophylaxie, lors d'interventions dentaires notamment, est recommandée dans le but de diminuer le risque d'embolie paradoxale à travers la MAV et le risque d'abcès cérébral (36)(37). Il est également recommandé d'informer le patient porteur d'une MAV pulmonaire de la contre-indication

théorique à la plongée sous marine (38). La vaso-occlusion de la MAV pulmonaire est néanmoins le traitement préventif le plus efficace pour diminuer les risques ischémiques et infectieux au niveau du système nerveux central (figure 3 et 4) (18). Le taux de succès des embolisation des MAVs pulmonaires se situe autour des 75% (39).

Figure 3: MAV pulmonaire avant vaso-occlusion



Figure 4: MAV pulmonaire après vaso-occlusion par mise en place de coils



Une atteinte hépatique est présente chez 41-78% des patients atteints de MRO, mais la plupart sont asymptomatiques (40)(41). Trois types de shunts hépatiques peuvent coexister: des shunts entre 1) artère hépatique et veine hépatique, 2) artère hépatique et veine porte, et 3) entre veine porte et veine hépatique. Ces shunts intra-hépatiques sont responsables de

complications cliniques telles que l'insuffisance cardiaque à haut débit, l'hypertension portale et l'ischémie biliaire (42). L'examen de choix pour le dépistage des MAVs hépatiques est l'échographie Doppler abdominale ou l'IRM hépatique (21). D'autres organes peuvent également être atteints de MAVs tels que les reins, le tractus urinaire, la moelle épinière, etc. mais leur incidence est faible (43).

Prise en charge multidisciplinaire de la MRO

La prise en charge d'un patient chez qui l'on suspecte une MRO comprend en premier lieu une identification des critères de Curaçao. Par la suite, selon le nombre de critères, et donc de la certitude diagnostique, il s'agit de fournir des informations au patient et à sa famille à propos du caractère héréditaire de la maladie. Enfin, il est nécessaire de proposer un dépistage de MAVs viscérales et un test génétique, ce dernier étant susceptible d'avoir une utilité dans le dépistage des membres encore asymptomatiques ou chez les enfants (16)(23). Des traitements seront proposés selon les trouvailles cliniques et les plaintes du patient. Les traitements symptomatiques, la surveillance des lésions vasculaires et les mesures prises pour diminuer le risque de complications des MAVs sont la base du traitement des patients atteints de la MRO (44). Il est donc important d'assurer un suivi clinique régulier (en moyenne une fois par an), et un suivi des lésions vasculaires à l'aide des différents examens radiologiques. Les recommandations concernant le dépistage et le suivi des MAVs ne seront pas discutées en détail dans ce travail, mais sont disponibles dans les directives internationales (21) et françaises (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_31_pnds_rendu_osler__web.pdf).

L'atteinte de divers organes est une des caractéristiques de la MRO, ce qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire, de préférence dans un centre spécialisé. Plusieurs spécialistes sont amenés à intervenir dans le traitement et le suivi des patients atteints de MRO. Un programme de prise en charge standardisé est donc primordial pour harmoniser la prise en charge, réaliser tous les examens recommandés, et éviter les examens inutiles (7). Les patients atteints de la MRO peuvent en effet être facilement confrontés à des lacunes de prise en charge ainsi qu'à un retard de diagnostic de plusieurs années (45). Ceci augmente les risques de survenue de conséquences parfois sévères pour le patient et les membres de sa famille (7)(45).

Le diagnostic de la MRO peut être complexe et donc retarder la prise en charge complète. Les difficultés proviennent en partie de la rareté de la maladie (les médecins de premiers recours n'ont pas forcément les connaissances médicales concernant les maladies rares), de la variété des manifestations cliniques, de l'évolution parfois très peu symptomatique de la maladie, du manque de signes pathognomoniques (le signe principal, l'épistaxis, étant très

commun dans la population générale) et l'absence de tests de laboratoires spécifiques accessibles en routine (45).

Le plan de prise en charge standardisé comprend un programme de dépistage et de suivi des MAVs ainsi que les différents examens (cliniques, biologiques, radiologiques) nécessaires pour tout patient atteint de la MRO. Ceci permet d'harmoniser les soins apportés à ces patients et combler en partie les lacunes encore présentes dans leur prise en charge. De plus, sensibiliser davantage les médecins de premiers recours et les patients à cette maladie rare pourrait également s'avérer utile pour diminuer le retard de diagnostic (45).

Objectifs

L'objectif de ce travail a été de décrire les caractéristiques cliniques des patients évalués par le réseau multidisciplinaire du CHUV, leur prise en charge, les différents traitements entrepris et les informations reçues. Il s'est agi par la suite de comparer la prise en charge globale des patients avant et après la mise en place du réseau multidisciplinaire au CHUV en 2011.

Méthodes

Ce travail s'est appuyé sur une recherche bibliographique dans PubMed. Les mots clés « Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic » et « Arteriovenous Malformations » ont été utilisés.

L'identification des patients a été réalisée par une recherche dans les bases de données du CHUV: Axya (depuis 1990 avec le code ICD-10 178.0), les archives médicales Archimède (depuis 1990 avec le code ICD-10 178.0) et Soarian (mots clé « rendu-osler » et « télangiectasie hémorragique héréditaire »).

Les critères d'inclusion ont été un diagnostic de MRO « certain » (3 critères de Curaçao), ou « possible » (2 critères de Curaçao). Le critère d'exclusion a été un diagnostic « improbable » de MRO (1 seul critère de Curaçao). Les patients pour lesquels le diagnostic n'a pas clairement été posé et ceux dont le dossier ne fournissait pas assez d'informations concernant les critères utilisés pour le diagnostic clinique, n'ont pas été inclus dans notre étude.

Les variables étudiées ont été: l'épistaxis, les télangiectasies cutanées, le type de MAV, une complication de MAV comme manifestation inaugurale de la MRO, la présence d'une insuffisance cardiaque, des signes d'hypoxie (saturation en oxygène inférieure à 90% ou besoin d'oxygénothérapie), une hyperplasie nodulaire du foie, des antécédents d'infection (septicémie, infection profonde, abcès cérébral), des troubles neurologiques (AIT/AVC, crise comitiale, migraine) et une thrombophlébite (superficielle et profonde). Ces manifestations

ont été considérées comme présentes seulement si elles étaient attribuables à la MRO, en particulier pour l'insuffisance cardiaque. Pour chaque patient, nous avons relevé la date du diagnostic et la spécialité du médecin ayant posé le diagnostic, ainsi que la date d'entrée au CHUV et le premier service impliqué dans la prise en charge. La date d'entrée au CHUV correspondait au mois et à l'année à laquelle le patient est arrivé à l'hôpital pour une complication de la MRO ou pour d'autres problèmes de santé; dans ce dernier cas, le patient avait dans ses antécédents/comorbidités un diagnostic de MRO avec les différents critères cliniques utilisés.

Le bilan de base consistait en différents examens entrepris pour la prise en charge de cette maladie : formule sanguine simple, ferritine, scanner thoracique, échocardiographie, et échographie ou IRM hépatique. Certains patients ont eu d'autres examens que ceux du bilan de base afin de compléter la prise en charge. Il s'agissait d'examens qui ont été demandés au cas par cas ou selon la nécessité clinique : tests hépatiques, examen oto-rhino-laryngologique, IRM cérébrale, IRM spinale, gastroscopie, vidéo-capsule, colonoscopie. Nous avons détaillé les résultats des échocardiographies en relevant la présence d'une dilatation des cavités droites et/ou gauches, une augmentation du débit cardiaque, la présence d'un shunt (précoce ou tardif) au test aux microbulles et la valeur de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) mesurée en millimètres de mercure (mmHg) par insuffisance tricuspидienne (IT). Une hypertension pulmonaire possible (HTP) a été diagnostiquée lorsque la PAPs était ≥ 35 mmHg. Nous avons relevé la proportion de patients ayant accepté une analyse génétique et également la mutation génétique identifiée. Les dates des examens ont été saisies pour déterminer le pourcentage des patients ayant eu un bilan de base complet dans la première année et la deuxième année suivant leur premier contact avec le CHUV. Un examen fait pour une autre raison que le bilan de la MRO a tout de même été considéré comme examen effectué pour la MRO. Le même raisonnement a été appliqué dans le cas où l'examen a été réalisé dans un autre établissement que le CHUV et pour lequel les résultats étaient accessibles. Un examen proposé par un médecin mais non accepté par le patient a été considéré comme non effectué.

Pour ce qui concerne la prise en charge du patient, deux aspects ont été analysés : les informations fournies par le médecin (le conseil prophylactique, l'information sur le caractère héréditaire de la maladie et la contre-indication à la plongée sous-marine en cas de MAV pulmonaire), et les différents traitements entrepris (traitement des télangiectasies, traitement des épistaxis, transfusions, vaso-occlusion des MAVs pulmonaires, traitement des MAVs digestives, traitement de MAVs hépatiques et traitement de MAVs cérébrales). Les différents types d'interventions oto-rhino-laryngologiques ont été également relevés ainsi que leurs complications éventuelles. Les traitements de l'épistaxis pris en compte ont été: le laser, l'électrocoagulation (cautérisation à l'électrode bipolaire), la fermeture chirurgicale des

fosses nasales (opération de Young), l'embolisation, la greffe de peau (dermoplastie), la ligature artérielle, les injections agents sclérosants et les traitements pharmacologiques. En ce qui concerne les traitements pharmacologiques, les traitements suivants ont été analysés: acide tranexamique (anti-fibrinolytique), vasoconstricteurs, anti-œstrogènes, antiangiogéniques et oestroprogestatifs. Le laser a aussi été utilisé pour le traitement des télangiectasies cutanéomuqueuses et des MAVs digestives.

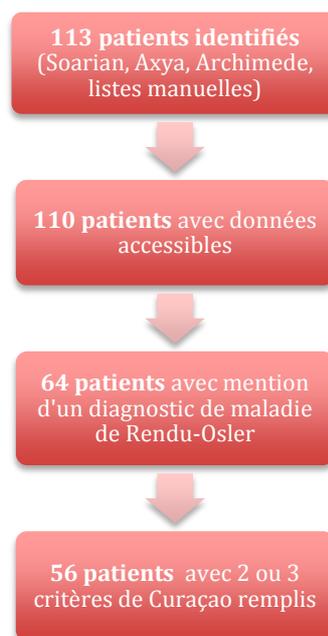
Enfin nous avons relevé si les patients bénéficiaient d'un suivi annuel (au CHUV ou ailleurs). L'analyse par le test de Fisher (fréquence de la variable ≤ 5) et le test de χ^2 (fréquence de la variable > 5) a été utilisée pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, le test de Mann-Whitney a été utilisé. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Identification des patients

Le processus d'identification des cas est résumé dans la Figure 5. Parmi les 113 patients identifiés : 3 patients ont été exclus en raison d'un manque d'accès aux données informatisées; 46 patients pour lesquels une MRO n'avait pas été diagnostiquée ont été également écartés; enfin 8 patients ont été exclus car un seul critère diagnostique clinique avait pu être mis en évidence.

Figure 5: identification des patients atteints de la MRO du CHUV



L'analyse rétrospective des données cliniques a été effectuée sur un effectif de 56 patients. Parmi les 56 patients, 12 patients appartiennent à 5 familles différentes dont 3 familles sont composées de 2 membres et 2 familles sont composées de 3 membres. 40/56 (71%) patients ont eu un premier contact avec le CHUV avant 2011 et 16/56 (29%) entre 2011 et 2013.

Caractéristiques de la population étudiée

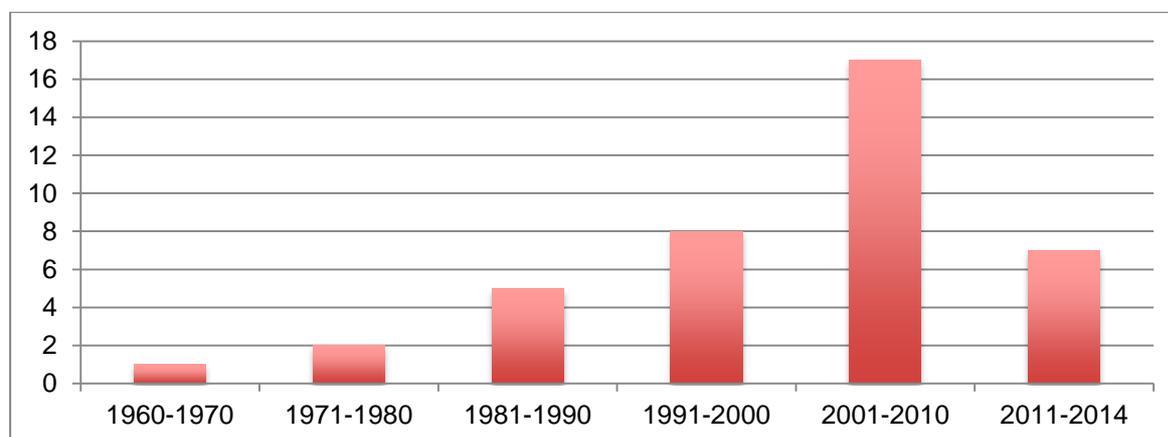
Les caractéristiques de la population étudiée sont détaillées dans le Tableau 2.

Tableau 2: caractéristiques de la population et critères diagnostiques

n=56	
Sexe	57% femmes
Âge au diagnostic (médiane)	43 ans
Âge à l'entrée au CHUV (médiane)	54 ans
Année de diagnostic de MRO (médiane)	2003
Année d'entrée au CHUV (médiane)	2005
Epistaxis	91%
Télangiectasies cutanéomuqueuses	90%
Malformations artério-veineuses viscérales	70%
Histoire familiale de MRO	52%
Diagnostic clinique « certain » (3 critères)	71%
Diagnostic clinique « possible » (2 critères)	29%

Le nombre de patients diagnostiqués de la MRO par périodes de 10 ans est détaillé dans la Figure 6.

Figure 6: nombre de patients diagnostiqués par périodes de 10 ans



Spécialité du médecin ayant posé le diagnostic de la MRO

Pour la majorité des patients (n=31/56, 55%), la spécialité du médecin ayant posé le diagnostic clinique de MRO est inconnu. Parmi les cas où cette information est disponible, 8/25 (32%) patients ont été diagnostiqués par des spécialistes en oto-rhino-laryngologie. Le service de médecine interne et les généralistes installés ont établi le diagnostic chez 7/25 (28%) patients.

Service d'entrée au CHUV

Le service par lequel les patients sont entrés au CHUV a été le plus souvent le service d'oto-rhino-laryngologie, qui a donc été le premier service consulté au CHUV par 21/56 (38%) patients. Le deuxième service d'entrée au CHUV le plus fréquent est le service de médecine interne pour 10/56 (18%) patients au total. Le reste des patients (25/56, 45%) a été pris en charge par d'autres services du CHUV (pneumologie, génétique, gastroentérologie, hématologie, urgences, orthopédie, dermatologie).

Analyse génétique

Une analyse génétique a été effectuée chez 19/56 (34%). Pour 3/19 patients, l'analyse moléculaire était encore en cours au moment de cette rédaction. L'analyse moléculaire a montré les résultats suivants: le gène *ACVRL1* était muté chez 11/16 (69%), 3/16 (19%) patients étaient porteurs d'une mutation du gène *ENG*, et pour 2/16 (13%) aucune mutation dans ces deux gènes n'a été détectée. La recherche de mutations dans le gène *MADH4* n'a été effectuée chez aucun patient.

Caractéristiques cliniques de la MRO

Des MAVs ont été découvertes chez 30/56 (70%) des patients. La prévalence des différents types de MAVs ainsi que les autres conséquences de la MRO sont détaillées dans le Tableau 3.

Tableau 3: conséquences de la MRO

Conséquences MRO	N	Présent	%
Anémie nécessitant des transfusions	56	22	39
MAVs pulmonaires	56	18	32
MAVs hépatiques	56	18	32
MAVs digestives	56	17	30
MAVs cérébrales	56	6	11
Complication de MAV comme manifestation inaugurale	56	1	2
Hypoxie	56	12	21
Insuffisance cardiaque	56	7	12
HTP	38	10	26
AIT/AVC	56	4	7
Crise comitiale	56	5	9
Infections extra cérébrales (septicémie, infection profonde)	56	4	7
Abcès cérébral	56	3	5%
Migraine	56	5	9

Notes : HTP=hypertension artérielle pulmonaire, AIT/AVC=accident ischémique transitoire/accident vasculaire cérébral.

Sur un total de 38 patients ayant bénéficié d'une échocardiographie, 11% (4/38) présentaient une dilatation des cavités droites. Une dysfonction du ventricule gauche a été mise en évidence chez 3% (1/38). Une augmentation du débit cardiaque, possiblement secondaire à une MAV hépatique était présente chez 3% (1/38) des patients. Une opacification tardive des cavités cardiaques gauches à l'échocardiographie de contraste a été trouvée chez 13/38 (34%) des patients, traduisant un shunt D-G suggestif de MAV pulmonaire. La PAPs a été estimée chez 21 patients, avec une valeur médiane de 30 ± 20 mmHg. Au total, 10/38 (26%) patients présentaient une possible hypertension pulmonaire (HTP).

Une hyperplasie nodulaire hépatique et une thrombophlébite sont survenues respectivement chez 5/30 (16%) et 5/56 (9%) patient

Traitements

Les différents traitements dont les patients ont bénéficié sont détaillés dans le Tableau 4.

Tableau 4: traitements effectués

	N	Traités	%
Traitements des épistaxis (interventions, médicaments)	51	36	71
Traitements des télangiectasies (laser)	50	20	40
Traitements de MAV pulmonaires (vaso-occlusion)	18	11	61
Traitement de MAVs hépatiques	18	0	0
Traitements de MAVs digestives (laser, vasoconstricteur)	17	10	59
Traitements de MAVs cérébrales (gamma knife, clipping)	6	2	33

Les traitements pour le contrôle des épistaxis sont détaillés dans le Tableau 5.

Tableau 5: traitements des épistaxis (n=36)

	%
Laser	78
Electrocoagulation	81
Fermeture chirurgicale des fosses nasales	3
Embolisation	3
Greffe de peau	3
Traitements médicamenteux	50
Acide tranexamique	22
Vasoconstricteur	22
Anti œstrogène (Tamoxifen)	6
Oestroprogestatif/oestrogène	8
Anti-angiogénique (Avastin)	3

Parmi les 34 patients traités par laser, électrocoagulation, ligature artérielle, embolisation et/ou par un agent anti-angiogénique pour le contrôle des épistaxis, 9/34 (26%) ont développé une perforation du septum.

Prise en charge multidisciplinaire et son évolution au cours du temps

Nous avons déterminé si la création d'un réseau multidisciplinaire en 2011 avait amélioré la prise en charge et conduit à réaliser des bilans plus complets.

Un diagnostic clinique « certain » de MRO était présent chez 28/40 (70%) patients vus avant 2011 et chez 12/16 (75%) patients vus après 2011.

Les fréquences des différents examens et des traitements selon la date du premier contact du patient avec un service du CHUV (avant et après 2011) sont rapportées dans le Tableau 6.

Tableau 6: examens, traitements et informations fournies aux patients selon leur date d'entrée au CHUV

Interventions	N	Total %	Avant 2011 %	Après 2011 %	p-value
Formule sanguine	56	96	98	94	0.494
Ferritine	56	63	65	56	0.541
Tests hépatiques	56	64	65	62	0.860
Analyse génétique	56	34	20	69	0.001
Scanner thorax	56	68	60	88	0.061
Echocardiographie	56	68	60	88	0.061
Echo-Doppler ou IRM hépatique	56	54	42	81	0.016
Examen ORL	56	73	85	44	0.002
IRM cérébrale	56	50	45	62	0.237
IRM spinale	56	12	12	12	1.000
Gastroscopie	56	39	48	19	0.069
Vidéo-capsule	56	9	10	6	1.000
Colonoscopie	56	25	25	25	1.000
Transfusions	56	39	55	0	<0.001
Vaso-occlusion pulmonaire	18	61	54	71	0.637
Traitement de MAVs hépatiques	18	0	0	0	1.000
Traitement de MAVs cérébrales	6	33	25	50	1.000
Conseil prophylactiques	18	44	27	71	0.145
Contre-indication à la plongée sous marine	18	28	18	43	0.326
Information hérédité	56	36	20	75	<0.001
Consultation annuelle	56	33	18	75	<0.001
Bilan de base complet à 1 an	56	18	10	38	0.024
Bilan de base complet à 2 ans	56	20	10	44	0.008

Note: Bilan de base= formule sanguine, dosage ferritine, scanner thorax, échographie/IRM hépatique, échocardiographie.

Evolution des patients

Parmi les 56 patients atteints de la MRO, 5 patients sont décédés à un âge médian de 70 ans, dont un seul suite aux complications de la maladie (dysfonction multi organique sur insuffisance cardiaque à haut débit).

Discussion

Cette étude nous a permis d'analyser les différentes manifestations cliniques et complications de la MRO ainsi que les différents traitements dont les patients ont bénéficié. L'efficacité de la prise en charge des patients atteints de la MRO au CHUV a été également évaluée en analysant la réalisation des différents examens préconisés par le réseau multidisciplinaire Rendu-Osler.

Nombre de cas diagnostiqués

Le diagnostic de la MRO est souvent possible après l'adolescence, car une des caractéristiques de la maladie est une augmentation de la pénétrance, en nombre et en sévérité des manifestations cliniques avec l'âge (5)(13). Dans notre étude l'âge médian au diagnostic était de 43 ± 23 ans.

Le nombre de cas diagnostiqués a augmenté depuis les années '70 (1 cas entre 1960 et 1970 en comparaison avec 17 cas entre 2000 et 2010). Ceci pourrait traduire d'une part une meilleure connaissance de la maladie par le corps médical, et d'autre part une prise en charge hospitalière plus active qui a pu permettre d'identifier davantage de patients. Une augmentation de l'incidence paraît peu probable, au vu du mode de transmission de la maladie. L'utilisation de bases de données informatisées avec des codes de recherche standardisés supprime probablement un biais de mémorisation.

Spécialité du médecin ayant posé le diagnostic

Avant la mise en place du réseau multidisciplinaire en 2011, la majorité des cas ont été identifiés par le service d'oto-rhino-laryngologie, les patients consultant dans la plus part de cas pour des épistaxis. Par la suite, d'autres services hospitaliers sont davantage concernés, suggérant l'application pratique de la prise en charge pluridisciplinaire.

Epistaxis et télangiectasies

La MRO se manifeste le plus communément par des épistaxis, causées par des saignements spontanés des télangiectasies de la muqueuse nasale. 91% des patients de notre population ont présenté des épistaxis. Ce chiffre correspond aux pourcentages rapportés par la littérature (2).

Des transfusions ont été nécessaires chez 22/56 (39%) des patients. Des transfusions sanguines peuvent être nécessaires suite à des saignements aigus et/ou chroniques de la muqueuse nasale (46). Des transfusions sont nécessaires chez environ 33% des patients atteints de la MRO.

Des télangiectasies cutanéomuqueuses ont été visualisées chez 90% des patients. Ce pourcentage est comparable à celui trouvé dans la littérature (environ 80% des cas de MRO) (1).

MAVs viscérales

Des MAVs viscérales ont été identifiées chez 70% des nos patients, un pourcentage comparable aux données de séries antérieures, qui se situent entre 20 et 63% (24). Il s'agit néanmoins d'un taux minimal puisque les examens radiologiques pour le dépistage des MAVs viscérales n'ont pas été effectués chez tous les patients. La prévalence des MAVs viscérales serait probablement plus élevée si tous les examens nécessaires au diagnostic de MAVs étaient réalisés chez tous les patients de manière systématique.

MAVs pulmonaires

La présence de MAVs pulmonaires a été mise en évidence chez 32% des patients, un pourcentage comparable aux données de la littérature, qui rapporte un pourcentage entre 20% et 33% selon l'âge des patients (augmentation plus marquée des MAVs pulmonaires à partir de 40 ans) (18)(20). La méthode de dépistage influence également la détection des MAVs pulmonaires : l'échocardiographie a en effet une sensibilité supérieure à celle du scanner thoracique (20)(47). Dans notre collectif, une opacification tardive des cavités cardiaques gauche à l'échocardiographie de contraste a été mise en évidence chez 37% des patients, traduisant un shunt D-G suggestif de MAV pulmonaire qui a été confirmée chez 32% des patients par un scanner thoracique.

Dans notre série, 5% (3/56) des patients au total ont développé un abcès cérébral et 16% (3/19) des patients porteurs de MAVs pulmonaires ont présenté un abcès cérébral. Ce dernier pourcentage est légèrement plus élevé que ceux rapportés dans des études précédentes, situés entre 7 et 13% (35)(48). 7% des patients de notre série ont eu une infection sévère extra-cérébrale (septicémie, infection profonde). Dupuis-Giroud et al. ont rapporté une incidence de 9% d'infection sévère extra-cérébrale et 4% d'abcès cérébraux chez les patients atteints de la MRO (13% chez les patients atteints de la MRO et porteurs de MAVs pulmonaires) (35). Une susceptibilité augmentée aux infections a été décrite récemment chez les patients atteints de la MRO, possiblement due à une altération de la réponse immunologique adaptative du système immunitaire (49).

Dans notre série, 7% des patients au total ont présenté des AIT/AVC et parmi ceux

présentant des MAVs pulmonaires, le pourcentage s'élevait à 17%, ce qui correspond à l'incidence trouvée dans la littérature, située entre 16% et 30% selon les études (32)(50).

La prévalence des migraines chez les patients atteints de la MRO se situe entre 16-38% et est plus élevée chez les patients porteurs d'une MAV pulmonaire (21-46%) (51)(52). Parmi nos patients, 9% au total ont présenté des migraines et 16% (3/18) parmi ceux présentant des MAVs pulmonaires. Le traitement par vaso-occlusion des MAVs pulmonaires permet de diminuer la sévérité des migraines (53).

Une hypoxie a été mise en évidence chez 21% des patients au total et chez 40% des patients porteurs de MAVs pulmonaires. L'oxygénation est souvent perturbée chez les patients porteurs de MAVs pulmonaires (36). Dans la majorité des cas, l'hypoxie est asymptomatique, mais peut devenir symptomatique selon le nombre et la taille des lésions vasculaires pulmonaires (36)(38). Une MAV pulmonaire ≥ 2 cm présente un risque d'être symptomatique (38).

MAVs hépatiques

Le pourcentage de patients porteurs de MAVs hépatiques était de 32% dans notre série, ce qui est comparable aux données de la littérature, situées entre 30 et 70% (40)(54).

La prévalence d'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est aussi augmentée chez les patients atteints de MRO et encore davantage si des MAVs hépatiques sont mise en évidence (55). Dans notre série, parmi les patients ayant bénéficié d'une échographie hépatique, le diagnostic d'HNF a été posé chez 16% (5/30). Parmi les patients porteurs d'une MAV hépatique, 3/18 (16%) étaient atteints de HNF. Ces pourcentages sont plus élevées que ceux rapportés dans la littérature (environ 3%) (55) et ne diffèrent pas selon la présence ou l'absence de MAVs hépatiques. Le développement d'une HNF est induit par la présence de MAVs hépatiques et/ou la prise de certains médicaments comme la contraception orale. Néanmoins, les altérations hémodynamiques causées par les MAVs sont la cause plus fréquente de HNF (56) et on pourrait donc s'attendre à une augmentation des cas de HNF chez les patients porteurs de MAVs hépatiques. Toutefois ceci n'est pas mis en évidence dans cette étude et la fréquence de HNF ne varie pas selon la présence ou l'absence de MAVs hépatiques.

MAVs digestives

Des MAVs digestives ont été mises en évidence chez 30% des patients de notre série. Cette prévalence est plus faible que celle rapportée dans la littérature (56%) (28). Ceci peut être en partie expliqué par le fait que la recherche de MAVs digestives n'est pas effectuée systématiquement et que parmi nos patients, seulement 48% ont bénéficié d'une gastroscopie, 10% d'un vidéo-capsule et 25% d'une coloscopie.

MAVs cérébrales

La présence de MAVs cérébrales dans notre série a été mise en évidence chez 6/56 (11%) patients, ce qui correspond à la prévalence trouvée lorsque le screening des MAVs est systématique (12% environ) (30). En l'absence de screening systématique, la prévalence attendue est d'environ 4% (57). De plus les mutations du gène *ACVRL1* sont associées à une prévalence moindre de MAVs cérébrales par rapport aux mutations du gène *ENG* (19). On s'attendrait donc dans notre collectif à une prévalence plus faible de MAVs cérébrales, puisque nous avons une majorité de patients porteurs de la mutation dans le gène *ACVRL1*. Des crises épileptiques sont survenues chez 9% des patients au total et 30% des patients porteurs de MAVs cérébrales. Il n'existe pas de données de littérature concernant la prévalence de crises comitiales chez les patients atteints de la MRO.

Insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire (HTP) et événements thrombo-emboliques

Une insuffisance cardiaque a été mise en évidence chez 12% (7/56) des patients au total, dont 5 présentaient simultanément des MAVs hépatiques. Une augmentation du débit cardiaque, possiblement secondaire à une MAV hépatique était présente chez 3% des patients. L'insuffisance cardiaque à haut débit est la manifestation la plus fréquente des MAVs hépatiques lorsque celles-ci sont symptomatiques et survient chez 8-16% des patients selon les études (58)(59).

Il a été difficile de conclure à une relation directe entre la présence de MAVs hépatiques et l'insuffisance cardiaque dans notre série, étant donné que les patients sont souvent polymorbides et peuvent présenter plusieurs causes d'insuffisance cardiaque simultanément. Suite à la présence de l'insuffisance cardiaque, il peut se développer une hypertension artérielle pulmonaire (HTP). Dans notre série, 26% (10/38) des patients ayant bénéficié d'une échocardiographie, présentaient une HTP (PAPs \geq 35 mmHg), dont 7/10 (70%) étaient porteurs des MAVs hépatiques.

La présence de MAVs hépatiques augmente le risque de développer une HTP post-capillaire suite à un hyper-débit cardiaque provoquant une insuffisance cardiaque (60). L'origine de l'HTP dans la MRO peut, plus rarement, se développer sur une artériopathie diffuse pré-capillaire qui conduit à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires ; dans ce cas le processus physiopathologique est indépendant des MAVs hépatiques (61).

La prévalence de l'HTP chez les patients atteint de la MRO est d'environ 20% (62) et les signes indirects sont recherchés à l'échocardiographie. Dans notre collectif, sur un total de 35 patients ayant bénéficié d'une échocardiographie, 11% présentaient une dilatation des cavités droites et chez 6% des patients une dysfonction du ventricule gauche a été mise en évidence.

Les évènements thromboemboliques veineux sont plus fréquents chez les patients atteints de la MRO, causés par une augmentation du facteur de coagulation VIII et du facteur de von Willebrand (63). Le pourcentage des patients ayant eu des évènements thromboemboliques dans notre collectif s'élève à 9%, ce qui correspond aux 7% publiés précédemment (63).

Diagnostic clinique et génétique

Les différentes manifestations cliniques de la MRO sont importantes pour poser un diagnostic clinique selon les critères de Curaçao. La difficulté du diagnostic réside dans le fait que la présentation clinique varie de façon importante entre individus, y compris au sein d'une même famille, alors même que ces patients sont porteurs de la même mutation génétique. Des difficultés diagnostiques peuvent également survenir lorsque une histoire familiale de MRO est absente, ce qui survient dans 20% des cas (26). Nos résultats montrent un pourcentage plus élevé: 48% des patients n'avaient pas d'histoire familiale de MRO. Ceci pourrait cependant être expliqué en partie par des informations incomplètes dans les dossiers médicaux concernant le caractère héréditaire de la maladie.

Les informations concernant le mécanisme de transmission de la maladie ont été données à 75% des patients suite à la mise en place du réseau multidisciplinaire au CHUV alors que ce pourcentage ne s'élevait qu'à 25% avant la prise en charge standardisée ($p < 0.001$).

Un diagnostic génétique peut être proposé pour confirmer la maladie lorsque le diagnostic clinique est « possible » ou « certain » selon les critères cliniques, et permet de dépister les membres de la famille d'un patient atteint lorsqu'une mutation spécifique a été mise en évidence (44). Dans notre série, chez la majorité (68%) des patients, le test génétique a révélé la présence de mutation dans le gène *ACVRL1*. Dans la littérature, les mutation du gène *ENG* sont décrites comme légèrement plus fréquentes que celles du gène *ACVRL1*, mais ces pourcentages peuvent varier selon les zones géographiques (23).

Seulement 34% de nos patients ont pratiqué un test génétique. Ce pourcentage a toutefois augmenté significativement ($p = 0.001$) après la mise en place du réseau multidisciplinaire en 2011, avec 69% des patients choisissant de réaliser un test génétique alors qu'ils n'étaient que 20% avant 2011. Plusieurs barrières à l'analyse génétique ont été identifiées dans une étude (64) : une mauvaise communication au sein de la famille, des problèmes de compréhension entre médecin et patients concernant les raisons d'un test génétique, des questions de stress et d'anxiété qui accompagnent le diagnostic d'une maladie génétique. L'absence de remboursement de ce type de test par les assurances maladie en Suisse, peut également représenter un obstacle important à la réalisation d'une analyse génétique.

Traitements des épistaxis

Pour la majorité (71%) de nos patients sujets à des épistaxis, différents traitements médicaux et chirurgicaux ont été nécessaires pour contrôler les saignements. La coagulation de la muqueuse nasale au moyen de laser nd-yag (78%) et l'électrocoagulation à l'électrode bipolaire (81%) ont été les moyens le plus souvent utilisés pour le contrôle des épistaxis dans notre série. Ceux-ci sont en effet des moyens à faible risque qui améliorent la qualité de vie des patients, en diminuant la fréquence des épistaxis (65)(66). Un traitement médicamenteux a été initié chez la moitié des patients. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'acide tranexamique (agent anti-fibrinolytique), de vasoconstricteurs, d'hormones (oestrogènes, progestérone et tamoxifen) et d'agent anti-angiogéniques. L'acide tranexamique et les agents anti-angiogéniques (le bevacizumab par exemple) sont des relativement nouveaux médicaments qui montrent des bonnes réponses cliniques avec peu d'effets secondaires (46)(67). Néanmoins des études à plus grande échelle sont nécessaires pour pouvoir définir les indications précises de ces nouveaux médicaments (15). Une des complications possibles des traitements des épistaxis est la perforation du septum nasal (68), qui est survenue chez 26% des patients traités par laser, électrocoagulation, ligature artérielle, embolisation et/ou par un anti-angiogénique.

Concernant les transfusions sanguines, leur nombre a significativement diminué après 2011 ($p < 0.001$). Ceci pourrait éventuellement être expliqué par une gestion plus efficace des épistaxis.

Traitement des télangiectasies cutanéomuqueuses

Le traitement des télangiectasies cutanéomuqueuses est surtout effectué en cas de gêne esthétique, car des saignements cliniquement importants de ces lésions sont très rares (69). Environ 40% des nos patients ont bénéficié d'un traitement au laser des télangiectasies cutanéomuqueuses.

Traitement des MAVs

Pour les MAVs pulmonaires préalablement dépistées par échocardiographie de contraste et scanner thoracique, le traitement préconisé est la vaso-occlusion (70). Parmi nos patients, 61% des porteurs d'une MAV pulmonaire ont bénéficié d'une vaso-occlusion pulmonaire, qui s'est déroulée sans complications.

Pour les patients porteurs de MAVs hépatiques symptomatiques, la transplantation hépatique est le seul traitement curatif. S'agissant d'un traitement avec une mortalité post-opératoire et une morbidité non négligeables, la décision doit être prise par une équipe médicale spécialisée (71). Parmi nos patients, aucun n'a bénéficié d'une transplantation hépatique.

Pour contrôler l'anémie provoquée par des saignements digestifs, il existe les interventions par endoscopie et plusieurs traitements médicamenteux disponibles, comme par exemple des thérapies hormonales et les anti fibrinolytiques (21). Dans notre série, nous avons reporté uniquement les traitements effectués par cautérisation au laser et par application de vasoconstricteur lors de l'endoscopie diagnostique et thérapeutique. Ceci a concerné 59% des patients présentant des MAVs digestives.

Pour le traitement des MAVs cérébrales, les interventions à disposition sont l'embolisation artérielle, la microchirurgie et la radiothérapie stéréotaxique, utilisées seules ou en association (21). Dans notre série, 2/6 patients ont bénéficié d'un traitement de MAVs cérébrale par gamma knife et par clipping artériel.

Prise en charge avant et après la mise en place du réseau multidisciplinaire

Selon l'entrée du patient avant ou après 2011, des différences importantes ont pu être mise en évidence quant à la fréquence de réalisation des divers examens. Les examens de base comme le dosage de la ferritine, les tests hépatiques et la formule sanguine, ont été pratiqués à une fréquence similaire avant et après la mise en place du réseau multidisciplinaire. Le nombre de patients bénéficiant d'un examen ORL a diminué de manière significative après 2011 ($p=0.002$). La raison de cette différence pourrait être due au changement de prise en charge des patients qui avant 2011 étaient pris en charge en majorité par le service d'ORL, mais sans bénéficier d'un bilan global. En revanche, le scanner thoracique et l'échocardiographie ont été réalisés chez 60% des patients avant 2011 et chez 88% des patients après 2011. La différence n'est pas significative ($p=0.061$), mais on observe une tendance à une meilleure prise en charge.

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une échographie abdominale ou d'une IRM hépatique a par contre augmenté de façon significative : 42% avant 2011 et 81% après la mise en place du réseau multidisciplinaire en 2011 ($p=0.016$).

La réalisation des examens comme la colonoscopie et la vidéo capsule est restée assez stable. En effet, ces examens sont réalisés après discussion avec le patient et/ou lorsque les autres examens n'ont pas pu être contributifs. Le nombre de patients ayant bénéficié d'une gastroscopie a diminué après 2011 (48 vs 19%, $p=0.069$). La publication des guidelines internationales en 2011, pourrait constituer une des raisons de cette diminution. En effet il est recommandé de réaliser ces examens qu'en cas de symptômes ou d'anémie non expliquée par les épistaxis.

Le nombre de patient ayant bénéficié d'une IRM cérébrale et d'une IRM spinale est resté stable entre les deux périodes.

Un suivi médical annuel prévu au CHUV ou dans un autre centre de référence a été organisé pour un plus grand nombre de patients suite à la mise en place du réseau multidisciplinaire, avec une différence significative entre les deux périodes (18 vs 75%, $p < 0.001$).

Le bilan de base comprend plusieurs examens qui sont préconisés dans la prise en charge des patients atteints de la MRO, à organiser idéalement dès le premier contact avec le patient. Nous avons considéré de manière arbitraire des intervalles de temps de 1 et 2 ans après l'entrée au CHUV pour voir si le bilan de base complet était réalisé. Après 1 an, le bilan de base n'était complet que chez 10% des patients entrés au CHUV avant 2011 et chez 38% des patients entrés au CHUV après 2011 ($p = 0.024$). Le bilan de base n'a été complet que chez 10% des patients après 2 ans suite à leur entrée avant 2011, en comparaison avec un bilan de base complet chez 44% des patients entrés après 2011 au CHUV ($p = 0.008$). La mise en place du réseau multidisciplinaire Rendu-Osler au CHUV est relativement récente. Ceci pourrait expliquer pourquoi la prise en charge des patients atteints de la MRO semble encore sous-optimale. De plus la documentation reste incomplète dans la plupart des cas. Une prise en charge qui n'est pas systématiquement centralisée au CHUV et une transcription probablement non rigoureuse des examens effectués, a pu contribuer à la survenue d'un biais dans nos résultats.

Conclusions

La prévalence des principales manifestations cliniques de la MRO étudiées dans ce travail s'est révélée similaire à celles rapportées par la littérature. Malgré l'absence d'un bilan de dépistage et d'un suivi complet pour une majorité des patients atteints de la MRO pris en charge au CHUV, une amélioration significative a été mise en évidence. En effet, depuis la mise en place du réseau multidisciplinaire en 2011 au CHUV, des progrès ont été relevés dans la prise en charge globale du patient pour ce qui concerne les examens de dépistage prévus et le suivi clinique préconisé.

Références

1. Begbie M, Wallace G, Shovlin C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J*. 2003 Jan;79(927):18–24.
2. Grand'Maison A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2009 Apr 14;180(8):833–5.
3. 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 Feb;69(2):161–7.
4. Duffau P, Lazarro E, Viillard J-F. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2014 Jan;35(1):21–7.
5. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet*. 1992 Aug;29(8):527–30.
6. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2006 May;99(5):327–34.
7. Brady AP, Murphy MM, O'Connor TM. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a cause of preventable morbidity and mortality. *Ir J Med Sci*. 2009 Jun 1;178(2):135–46.
8. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TGW, Rushlow D, Prigoda NL, Leedom TP, et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet*. 2006 Oct;43(10):793–7.
9. Lesca G, Plauchu H, Coulet F, Lefebvre S, Plessis G, Odent S, et al. Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Hum Mutat*. 2004 Apr;23(4):289–99.
10. Sabbà C. A rare and misdiagnosed bleeding disorder: hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Oct;3(10):2201–10.
11. 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 Off J Am Coll Med Genet*. 2004 Aug;6(4):175–91.

12. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. Maladie de Rendu-Osler: Dysfonctionnement de la signalisation TGF β dans les cellules endothéliales. *médecine/sciences*. 2010 Oct 15;26(10):855–60.

13. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*. 2006 Feb 1;43(2):97–110.

14. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004 Mar 13;363(9412):852–9.

15. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010 Nov;24(6):203–19.

16. Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Jul;8(7):1447–56.

17. Letteboer TGW, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BPC, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2006 Apr;43(4):371–7.

18. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):714–29.

19. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette M-F, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2007 Jan;9(1):14–22.

20. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou L-S, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):463–70.

21. 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*. 2011 Feb;48(2):73–87.
22. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000 Mar 6;91(1):66–7.
23. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2009 Jul;17(7):860–71.
24. Van Gent MWF, Velthuis S, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJJ, Letteboer TGW, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: how accurate are the clinical criteria? *Am J Med Genet A*. 2013 Mar;161A(3):461–6.
25. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 1995 Oct 5;333(14):918–24.
26. Sadick H, Sadick M, Götte K, Naim R, Riedel F, Bran G, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update on clinical manifestations and diagnostic measures. *Wien Klin Wochenschr*. 2006 Mar;118(3-4):72–80.
27. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest*. 1999 Aug;116(2):432–9.
28. Ingrosso M, Sabbà C, Pisani A, Principi M, Gallitelli M, Cirulli A, et al. Evidence of small-bowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy*. 2004 Dec;36(12):1074–9.
29. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol*. 2000 Feb;95(2):415–8.
30. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJJ, Overtoom TTC, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg*. 2000 May 1;92(5):779–84.
31. Krings T, Ozanne A, Chng SM, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Neurovascular

phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. Review of 50 consecutive patients aged 1 day-60 years. *Neuroradiology*. 2005 Oct;47(10):711–20.

32. Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jan;86(1):1–17.

33. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008 Mar;63(3):259–66.

34. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier J-F. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2007;74(4):361–78.

35. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Mar 15;44(6):841–5.

36. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Aug;158(2):643–61.

37. 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 Nov 22;205(10):531–3.

38. Meek ME, Meek JC, Beheshti MV. Management of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Semin Interv Radiol*. 2011 Mar;28(1):24–31.

39. 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*. 2006 May;239(2):576–85.

40. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, Kremers WK, Pallanch JF, Krowka MJ, et al. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol*. 2014

Jul;61(1):124-131.

41. Ianora AAS, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):250–9.
42. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):499–507.
43. Cerra Pohl A, Werner JA, Folz BJ. [Screening for systemic manifestations of vascular malformations in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler disease)]. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. 2008 Nov;59(9):463–8.
44. Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008 Nov;14(6):1269–80.
45. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R, et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):33.
46. Rohrmeier C, Sachs HG, Kuehnel TS. A retrospective analysis of low dose, intranasal injected bevacizumab (Avastin) in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2012 Feb;269(2):531–6.
47. Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, Grande P, Pugash RA, Clarke JA, et al. Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2):243–6.
48. Kjeldsen AD, Tørring PM, Nissen H, Andersen PE. Cerebral abscesses among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Neurol Scand*. 2014 Mar 1;129(3):192–7.
49. Guilhem A, Malcus C, Clarivet B, Plauchu H, Dupuis-Girod S. Immunological abnormalities associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. 2013 Oct;274(4):351–62.

50. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular Manifestations in 321 Cases of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Stroke*. 2001 Apr 1;32(4):877–82.
51. Post MC, Letteboer TGW, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJJ. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2485–9.
52. Thenganatt J, Schneiderman J, Hyland RH, Edmeads J, Mandzia JL, Faughnan ME. Migraines linked to intrapulmonary right-to-left shunt. *Headache*. 2006 Mar;46(3):439–43.
53. Post MC, Thijs V, Schonewille WJ, Budts W, Snijder RJ, Plokker HWM, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations and decrease in prevalence of migraine. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):202–5.
54. Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, Piantanida M, Civardi G, Quaretti P, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepatol*. 1997 Jan;26(1):111–8.
55. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol*. 2004 Sep;30(9):1089–97.
56. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):163–70.
57. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke J Cereb Circ*. 2001 Apr;32(4):877–82.
58. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, Kremers WK, Pallanch JF, Krowka MJ, et al. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol*. 2014 Jul;61(1):124–31.
59. Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with

hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci*. 2011 Jul;56(7):2166–78.

60. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):931–6.

61. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1186–94.

62. Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F, Semino L, Corno S, Valacca C, et al. Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006 Mar;8(3):183–90.

63. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007 Nov;98(5):1031–9.

64. Bernhardt BA, Zayac C, Pyeritz RE. Why is genetic screening for autosomal dominant disorders underused in families? The case of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2011 Sep;13(9):812–20.

65. Mahoney EJ, Shapshay SM. Nd-YAG laser photocoagulation for epistaxis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*. 2005 Feb;115(2):373–5.

66. Karapantzos I, Tsimpiris N, Goulis DG, Van Hoecke H, Van Cauwenberge P, Danielides V. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd:YAG laser and quality of life assessment using the HR-QoL questionnaire. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2005 Oct;262(10):830–3.

67. Fernandez-L A, Garrido-Martin EM, Sanz-Rodriguez F, Ramirez J-R, Morales-Angulo C, Zarrabeitia R, et al. Therapeutic action of tranexamic acid in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): regulation of ALK-1/endothelin pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2007 Feb;97(2):254–62.

68. Chen S, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (Avastin)

treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *The Laryngoscope*. 2011 Mar;121(3):644–6.

69. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol*. 1990 Oct;95(4):422–7.

70. Cottin V, Plauchu H, Bayle J-Y, Barthelet M, Revel D, Cordier J-F. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 May 1;169(9):994–1000.

71. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI Jr, Sabbà C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2006 Nov;26(9):1040–6.