

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Rendu Osler Argumentaire

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

Filière FAVA-Multi



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Maladie de Rendu-Osler de Lyon. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Maladie de Rendu-Osler.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière FAVAMulti : <https://favamulti.fr/>

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Argumentaire.....	5
1 Diagnostic et bilan initial	5
2 Prise en charge	8
3 Suivi	15
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	18
Annexe 2. Liste des participants	19
Références bibliographiques	21

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
MAV	Malformation Artério Veineuse
IV	Intra Veineux
TDM	TomoDensitoMétrie

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Argumentaire

1 Diagnostic et bilan initial

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Faughnan, 2011, (1), international	Formaliser des recommandations de prise en charge consensuelles et basé sur des preuves, spécifiques à la maladie de Rendu-Osler	Oui	Oui (experts internationaux de la maladie de Rendu-Osler)	Oui (HHT foundation)	Patients Rendu-Osler	Cf document principal du PNDS (cité à de nombreuses reprises)
Faughnan, 2020, (2), international	Formaliser des recommandations de prise en charge consensuelles et basé sur des preuves, spécifiques à la maladie de Rendu-Osler	Oui	Oui (experts internationaux de la maladie de Rendu-Osler)	Oui (Cure HHT)	Patients Rendu-Osler	Cf document principal du PNDS (cité à de nombreuses reprises)
Eker, 2020,(3) europe	Etablir un consensus européen sur l'intérêt du dépistage des malformations vasculaires cérébrales chez les patients Rendu-Osler	Non	Oui (experts européens de la maladie de Rendu-Osler)	Non	Patients Rendu-Osler	Pas de dépistage systématique des malformations vasculaires cérébrales chez les patients Rendu-Osler asymptomatiques
Collectif EASL, 2015, (4), Europe	Recommandations européennes pour la prise en charge des maladies vasculaires hépatiques	Non	Oui (experts européens des hépatopathies vasculaires)	Non	Patients avec pathologies hépatiques vasculaires	Modalités de dépistage, de suivi et de traitement des atteintes vasculaires hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Al Tabosh, 2024, (5), France	Revue de la littérature sur la physiopathologie de la maladie de rendu-Osler	Non	Non précisés	Patients Rendu-Osler, modèles animaux et études in vitro	Non précisés	- Mise au point sur la physiopathologie de la maladie de Rendu-Osler - Revue des principaux traitements anti-angiogéniques pertinents pour la maladie de Rendu-Osler.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Inarejos, 2016, (6), Espagne/Canada	Evaluer l'intérêt des images en MIP (Maximum Intensity Projection) pour l'analyse des imageries thoraciques chez des enfants Rendu-Osler	Relecture des scanners en aveugle par 2 radiologues Preuve de niveau 3, grade C	39 enfants avec une maladie de Rendu-Osler confirmée	Etude descriptive	% de nodules détectés % de MAV détectées % d'artères afférentes et de veines efférentes identifiées	Les images en MIP sont utiles à l'identification et la compréhension de l'anatomie des MAV pulmonaires
Delpon, 2024, (7), France	Comparer les performances du TDM thoracique « ultra basse dose » au TDM « basse dose habituelle » pour la détection de MAV pulmonaire	Etude prospective monocentrique Preuve de niveau 2, grade B	44 patients Rendu-Osler	Réalisation d'un scanner « ultra basse dose » et « base dose » standard	Identification de MAV pulmonaires	- Le scanner « ultra-basse dose » à une sensibilité de 100% et une spécificité de 96% pour la détection de MAV pulmonaires - Le scanner « ultra-basse dose » peut être utilisé pour le bilan initial et le suivi thoracique des patients Rendu-Osler par les équipes qui en ont l'expertise.
Sellier, 2020, (8), France	Décrire les anévrismes de l'artère splénique associés à la maladie de Rendu-Osler	Etude rétrospective monocentrique Preuve de niveau 4, grade C	186 patients Rendu-Osler et 186 patients non Rendu-Osler	Relecture des TDM abdominaux avec injection	Présence d'un anévrisme de l'artère splénique	- Risque d'anévrisme de l'artère splénique multiplié par 4 au cours de la maladie de Rendu-Osler, surtout chez les femmes, les patients âgés et les patients avec anomalies du parenchyme pancréatique.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						- Aucune rupture d'anévrisme de l'artère splénique décrit. → pas de prise en charge spécifique pour les patients Rendu-Osler par rapport à la population générale.
Buscarini, 2004, (9), Italie	Décrire une classification de la sévérité de l'atteinte vasculaire hépatique de la maladie de Rendu-Osler	Etude observationnelle monocentrique Preuve de niveau 4, grade C	222 patients Rendu-Osler confirmés ayant eu une échographie doppler hépatique	Classification de l'atteinte hépatique en 3 niveaux de sévérité	Echographie doppler hépatique	Atteinte hépatique chez 42% des patients (11 mineures, 70 modérés, 11 sévères). Classification facilement applicable, permettant d'adapter la prise en charge des patients.
White, 2023, (10), Etats-Unis d'Amérique	Décrire le risque d'abcès cérébral et d'AVC ischémique ou hémorragique chez les patients Rendu-Osler	Etude cas-contrôle rétrospective à parti de bases de données d'assurance maladie Preuve de niveau 3, grade C	5796 patients Rendu-Osler	Etude observationnelle	Incidence et taux standardisés pour chaque complication	- Risque de complications neurologiques graves plus importants chez les patients Rendu-Osler - Pas d'abcès cérébral avant 15 ans
Wooderchak-Donahue, 2019, (11), Etats-Unis d'Amérique	Rechercher des mutations d' <i>EPHB4</i> dans une cohorte de patients Rendu-Osler sans diagnostic génétique	Reprise prospective d'explorations génétiques antérieurement négatives Preuve de niveau 2, grade B	« plus de 100 patients »	Séquencage du gène <i>EPHB4</i>	Description clinique	- Les mutations d' <i>EPHB4</i> peuvent donner des tableaux cliniques proches de la maladie de Rendu-Osler - Importance d'intégrer <i>EPHB4</i> dans les panels de gènes « maladie de Rendu-Osler »

2 Prise en charge

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Faughnan, 2011, (1) , international	Formaliser des recommandations de prise en charge consensuelles et basé sur des preuves, spécifiques à la maladie de Rendu-Osler	Oui	Oui (experts internationaux de la maladie de Rendu-Osler)	Oui (HHT foundation)	Patients Rendu-Osler	Cf document principal du PNDS (cité à de nombreuses reprises)
Faughnan, 2020, (2) , international	Formaliser des recommandations de prise en charge consensuelles et basé sur des preuves, spécifiques à la maladie de Rendu-Osler	Oui	Oui (experts internationaux de la maladie de Rendu-Osler)	Oui (Cure HHT)	Patients Rendu-Osler	Cf document principal du PNDS (cité à de nombreuses reprises)
Dupuis-Girod 2022, (12) , Europe	Etablir un consensus européen pour l'utilisation du bevacizumab chez les patients rendu-Osler	Non	Oui (experts européens de la maladie de Rendu-Osler)	Oui	Patients Rendu-Osler	Indications, contre-indications, posologie, surveillance du traitement par bevacizumab chez les patients Rendu-Osler
Van Leerdam 2019, (13) , Europe	Recommandations européennes pour la prise en charge endoscopique des patients avec polyposes digestives	Oui	Oui (experts européens des polyposes digestives)	Non	Patients avec polyposes digestives	Dépistage endoscopique des lésions digestives pour les patients <i>SMAD4</i> : age de début, rythme, type d'endoscopie
SFAR et SPILF, 2024, (14) , France	Recommandations françaises pour l'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle	Oui	Oui (experts français d'anesthésie-réanimation et d'infectiologie)	Non	Population générale	Indication et modalité d'antibioprophylaxie en cas de chirurgie ou de geste de radiologie interventionnel
Delgado, 2023, (15) , Europe	Recommandations européennes pour la prise en charge des endocardites infectieuses	Non	Oui (experts européens des endocardites)	Non	Patients avec endocardite ou à risque d'endocardite	Le protocole d'antibioprophylaxie pour les soins dentaires des patients Rendu-Osler avec MAV pulmonaire a été extrapolé à par de celui pour les patients à haut risque

						d'endocardite
Schaefer, 2022, (16), Autriche	Synthétiser les connaissances concernant les hypophosphatémies induites par le fer IV	Non	Non	Non	Patients recevant du fer IV	Recommandations pour le diagnostic, la prise en charge et la prévention de l'hypophosphatémie induite par le fer IV

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Thiele, 2023, (17), Etats-Unis d'Amérique	Analyser les données concernant l'efficacité de la sclérothérapie ORL	Oui	Selon les recommandations PRISMA	Patients Rendu-Osler	Scores d'épistaxis	La sclérothérapie des télangiectasies nasales semble être efficace sous réserve de données limitées (7 études, 196 patients)
Abiri, 2020, (18), Etats-Unis d'Amérique	Analyser les données concernant l'efficacité du laser ORL	Oui	Selon les recommandations PRISMA	Patients Rendu-Osler	Scores d'épistaxis	- Le traitement des télangiectasies nasales par laser Nd:Yag ou Argon améliore les épistaxis plus que le laser Diode. - L'efficacité du laser Nd :Yag semble meilleure pour les épistaxis sévères
Kaufman, (19), 2022, Etats-Unis d'Amérique	Revue de la littérature sur la prise en charge des MAV pulmonaire	Non	Non précisés	Patients avec MAV pulmonaires	Non précisés	Principaux aspects techniques à considérer pour le diagnostic et la prise en charge des MAV pulmonaires
Hoffman, 2023, (20), Etats-Unis d'Amérique	Méta analyse sur l'efficacité et les effets secondaires du traitement endovasculaire pour épistaxis réfractaire	Oui	Non précisés	Patients avec épistaxis réfractaire, Rendu-Osler ou non	Succès de la procédure, resaignement, complications	- 87% de succès mais 16% de resaignement (surtout si Rendu-Osler), 2% d'AVC et 2% d'amaurose - Option thérapeutique à risque pour les patients Rendu-Osler

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dupuis-Girod, 2012, (21), France	Etudier l'effet du bevacizumab sur l'hyperdébit cardiaque lié à l'atteinte hépatique de la maladie	Monocentrique, prospectif, ouvert Preuve de niveau 2, grade B	25 patients Rendu-Osler	Bevacizumab 5 mg/kg tous les 14 j x 6	Evolution du débit cardiaque à 3 mois de la 1 ^{ère} injection	- Diminution de l'hyperdébit cardiaque et du nombre et de la durée des épistaxis. - Le bevacizumab peut être utilisé en cas d'hyperdébit cardiaque symptomatique, essentiellement chez les patients non éligibles à la greffe hépatique
Gaillard, 2014, (22), Europe	Démontrer l'efficacité de l'acide tranexamique pour réduire les épistaxis	Etude prospective, randomisée en double aveugle contre placebo Preuve de niveau 2, grade B	118 patients Rendu-Osler	Acide tranxamique 1 g/3j ou placebo	Durée mensuelle des épistaxis	Amélioration modérée mais significative de la durée d'épistaxis
Dupuis-Girod, 2020, (23), France	Démontrer l'efficacité du tacrolimus pommade 0.1% pour réduire les épistaxis	Etude prospective, randomisée en double aveugle contre placebo Preuve de niveau 2, grade B	50 patients Rendu-Osler	Tacrolimus pommade 0.1% en application nasal matin et soir ou placebo	Durée mensuelle des épistaxis	Amélioration modérée mais significative de la durée d'épistaxis
Dupuis-Girod, 2016, (24), France	Démontrer l'efficacité du spray nasal de bevacizumab pour réduire les épistaxis	Etude prospective, randomisée en double aveugle contre placebo Preuve de niveau 2, grade B	80 patients Rendu-Osler	Bevacizumab en spray nasal (3 doses) ou placebo	Durée mensuelle des épistaxis	Le bevacizumab en application local sur la muqueuse nasale n'est pas efficace pour réduire les épistaxis de la maladie de Rendu-Osler
Whitehead, 2016, (25),	Démontrer l'efficacité	Etude prospective, randomisée en	121 patients Rendu-Osler	Bevacizumab topique,	Nombre moyen d'épistaxis par	- Pas d'amélioration pour aucune des 3 molécules

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Amérique du Nord	individuelle de 3 molécules (bevacizumab, estriol, acide tranexamique) en administration topique pour réduire les épistaxis	double aveugle contre placebo Preuve de niveau 2, grade B		ou estriol topique, ou acide tranexamique topique ou placebo	semaine entre les semaines 5 et 12 de traitement	- Le bevacizumab en application local sur la muqueuse nasale n'est pas efficace pour réduire les épistaxis de la maladie de Rendu-Osler
Wirsching, 2019, (26), Allemagne	Démontrer l'efficacité de l'occlusion nasale temporaire pour réduire les épistaxis	Etude prospective, comparative, ouverte Preuve de niveau 2, grade B	20 patients Rendu-Osler	Occlusion nasal temporaire par du ruban adhésif en complément d'un traitement laser	Echelle numérique de 0 à 10 sur l'importance des épistaxis. ESS	- Amélioration significative des scores d'épistaxis. - L'occlusion nasale temporaire est utile dans certains cas pour réduire les épistaxis.
Mortuaire, 2013, (27), France	Démontrer l'efficacité de traitement par radiofréquence sous muqueuse nasale pour réduire les épistaxis	Etude prospective ouverte Preuve de niveau 2, grade B	16 patients Rendu-Osler	Traitement des télangiectasies nasales par radiofréquence sous-muqueuse	Questionnaire épistaxis	- Amélioration des épistaxis avec une bonne tolérance. - Le traitement par radiofréquence semble une option acceptable pour les centres qui en ont l'expérience
Levine, 2008, (28), Etats Unis d'Amérique	Evaluer l'évolution à long terme après dermoseptoplastie nasale	Etude prospective Preuve de niveau 2, grade B	50 patients Rendu-osler ayant eu une dermoseptoplastie nasale pour épistaxis avec dépendance transfusionnel	Questionnaire téléphonique	Effets secondaires et bénéfice ressenti	- Amélioration de la qualité de vie chez 86% des patients mais hyposmie et infections sinusiennes plus fréquentes. - Bien que peu utilisée actuellement, la dermoseptoplastie nasale peut être une option en cas d'épistaxis avec dépendance aux transfusions, par des équipes chirurgicales expérimentées.
Lund, 2016, (29),	Evaluer l'évolution à long terme après	Etude rétrospective	100 patients Rendu-Osler	Recueil de données	Effets secondaires et bénéfice ressenti	- Arrêt des épistaxis dans 94% des cas mais perte de goût et d'odorat fréquent

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Royaume Uni, Australie, Malaisie, Irlande	chirurgie de fermeture nasale	Preuve de niveau 4, grade C	ayant eu une chirurgie de fermeture des fosses nasales pour épistaxis sévères	rétrospectif		- Bien que peu utilisé actuellement, la chirurgie de fermeture nasale peut être une option en cas d'épistaxis graves, par des équipes chirurgicales expérimentées.
Dupuis-Girod, 2023, (30), France	Evaluer l'effet d'épargne transfusionnel du bevacizumab IV	Essai thérapeutique contre placebo, randomisé, en double aveugle, multicentrique (phase 2) Preuve de niveau 2, grade B	24 patients Rendu-Osler avec dépendance transfusionnelle	Bevacizumab IV 5mg/kg toutes les 2 semaines 6 fois Ou placebo	Reduction de 50% des besoins transfusionnels entre la période pré-traitement et la période M3-M6 après le début du traitement	- Réduction de l'anémie à 6 mois chez les patients traités par bevacizumab - Réduction des besoins transfusionnels chez les patients avec une forte exposition au bevacizumab → Le bevacizumab est utile pour améliorer l'anémie et les besoins transfusionnels, à condition d'obtenir une exposition forte (taux résiduel > 25 mg/l)
Virk, 2022,(31), USA	Evaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité des antithrombotiques	Cohorte multicentrique rétrospective Preuve de niveau 4, grade C	187 séquences de traitement concernant 119 patients Rendu-Osler	Etude observationnelle lors de la mise sous anti-agrégant ou anticoagulant	% d'arrêt prématuré du traitement pour hémorragie Niveau d'épistaxis, Taux d'hémoglobine, nombre de passage aux Urgences	- 50% d'arrêt prématuré ou diminution de dose à cause de la majoration des traitements - Saignement digestif = facteur de risque d'arrêt prématuré - 63% des cas avec aggravation des épistaxis - Diminution du taux d'hémoglobine et augmentation des besoins transfusion et passage aux Urgences dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement - Pas de différence significative entre les types de traitement antithrombotique - 15% d'événements thrombo-emboliques malgré le traitement (observance ?)
Grobost, 2023, (32), France	Evaluer la tolérance des anti-thrombotiques Identifier des	Multicentrique rétrospective Preuve de niveau 4,	180 séquences de traitements chez 123 patients Rendu-Osler	Etude observationnelle lors de la mise sous anti-	% de patients hospitalisés pour hémorragie et/ou transfusés	- Augmentation du risque d'hospitalisation pour hémorragie et/ou de transfusion dans les 3 mois après la mise sous antithrombotique - 29 % d'arrêts prématurés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	facteurs de risque d'hémorragie grave ou d'arrêt prématuré	grade C		agrégant ou anticoagulant	% aggravation des épistaxis % arrêts prématurés des traitements	- Facteurs de risques de de mauvaise tolérance : - Double anti-aggrégation plaquettaire - Age > 60 ans, - Hospitalisation pour hémorragie dans les 3 mois - Antécédents de saignement digestif ou d'hémorragie majeur - Pas de différence entre les différents types d'anti-thrombotique
Livesey, 2012, (33), Royaume-Uni	Etudier les biomarqueurs associés à l'augmentation du facteur VIII et au risque thrombo-embolique	Monocentrique rétrospective Preuve de niveau 4, grade C	609 Patients MRO	Etude observationnelle	Facteur VIII, Biomarqueurs du métabolisme du fer et de l'inflammation Evènement thrombo-embolique veineux	La baisse du fer sérique est associée à une augmentation du risque d'évènement thrombo-embolique via une augmentation du facteur VIII
Mei, 2021, (34), Etats Unis d'Amérique	Déterminer les valeurs seuil physiologique de carence martial chez l'enfant et la femme non enceinte	Cohorte transversale de population générale Preuve de niveau 4, grade C	Population saine d'enfants et de femmes non enceintes	Etude non interventionnelle	Comparaison des taux de ferritine d'hémoglobine et de récepteurs solubles de la transferrine	Le seuil physiologique de carence martiale correspond à une ferritine < 25 µg chez la femme non enceinte et < 20µg/l chez l'enfant
Kasthuri, 2017, (35), Etats Unis d'Amérique	Définir la prévalence et les facteurs de risque d'anémie au cours de la maladie de Rendu-Osler	Etude rétrospective multicentrique Preuve de niveau 4, grade C	763 patients	Recueils des données patients à l'inclusion	Anémie déclarée par le patient	- 50% des patients Rendu-Osler concernés par une anémie - Facteurs de risques : age élevé, sexe féminin, atteinte digestive, mutation <i>ACVRL1</i>
Stoffel, 2020, (36), Suisse	Déterminer si la prise de fer oral un jour sur 2 améliore	Etude prospective monocentrique en cross-over	19 patientes non Rendu-Osler avec anémie par	Administration de sulfate de fer radiomarké	Mesure de l'incorporation du fer radiomarké dans	L'absorption du fer PO est meilleure avec une prise un jour sur 2 qu'avec une prise quotidienne, via une moindre augmentation de l'hepcidine.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	son absorption en cas d'anémie par carence martiale par rapport à une prise quotidienne	Preuve de niveau 2, grade B	carence martiale	PO à 100 ou 200 mg à J2, J3 et J5	les globules rouges à J16	
Wolf, 2020, (37), Etats Unis d'Amérique	Comparer le risque d'hypophosphatémie entre le carboxymaltose ferrique et le derisomaltose ferrique	Etude prospective multicentrique randomisée en ouvert Preuve de niveau A, grade A	245 patients non Rendu-Osler avec anémie par carence martiale et intolérance ou inefficacité du fer PO pendant 1 mois	Administration IV de carboxymaltose ferrique ou de derisomaltose ferrique	% d'hypophosphatémie entre J0 et J35	Moins d'hypophosphatémie avec de derisomaltose ferrique (8%) qu'avec le carboxymaltose ferrique (75%).
Dupuis-Girod, 2007, (38), France	Décrire le profil infectieux spécifique des patients Rendu-Osler	Etude rétrospective monocentrique Preuve de niveau 4, grade C	48 patients avec antécédents d'infection sévère sur une cohorte de 353 patients	Recueil rétrospectif des caractéristiques de l'infection sévère	Paramètres descriptifs de l'infection et des caractéristiques des patients	13% des patients ont fait au moins une infection sévère : - 1/3 d'abcès cérébral multibactérien d'origine dentaire ou digestive chez des patients avec MAV pulmonaires - 2/3 d'infection extra-cérébrale, le plus souvent ostéo-articulaire et tissus mous, à staphylococcus aureus, surtout chez les patients avec épistaxis prolongées
Delagrangé, 2023, (39), France	Décrire les complications obstétricales et néonatales des patients Rendu-Osler	Etude rétrospective monocentrique Preuve de niveau 4, grade C	562 grossesses chez 207 patients Rendu-Osler	Questionnaire téléphonique	Complications obstétricales et néonatales	- 4.4% de complications sévères spécifiques à la maladie : 4 hémoptysies ; 1 accident ischémique transitoire, 4 dyspnées sévères, 1 cholangite ischémique - Aucune complication liée à l'anesthésie péridurale - Il est important d'informer les patientes sur ces risques et de dépister/prendre en charge les MAV viscérales au préalable (MAV pulmonaires essentiellement).

3 Suivi

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Faughnan, 2011, (1) , international	Formaliser des recommandations de prise en charge consensuelles et basé sur des preuves, spécifiques à la maladie de Rendu-Osler	Oui	Oui (experts internationaux de la maladie de Rendu-Osler)	Oui (HHT foundation)	Patients Rendu-Osler	Cf document principal du PNDS (cité à de nombreuses reprises)
Faughnan, 2020, (2) , international	Formaliser des recommandations de prise en charge consensuelles et basé sur des preuves, spécifiques à la maladie de Rendu-Osler	Oui	Oui (experts internationaux de la maladie de Rendu-Osler)	Oui (Cure HHT)	Patients Rendu-Osler	Cf document principal du PNDS (cité à de nombreuses reprises)
Van Leerdam 2019, (13) , Europe	Recommandations européennes pour la prise en charge endoscopique des patients avec polypes digestives	Oui	Oui (experts européens des polypes digestives)	Non	Patients avec polypes digestives	Dépistage endoscopique des lésions digestives pour les patients <i>SMAD4</i> : age de début, rythme, type d'endoscopie.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kaufman, (19), 2022, Etats-Unis d'Amérique	Revue de la littérature sur la prise en charge des MAV pulmonaire	Non	Non précisés	Patients avec MAV pulmonaires	Non précisés	Principaux aspects techniques à considérer pour le diagnostic et la prise en charge des MAV pulmonaires

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mowers, 2018, (40), Etats-Unis d'Amérique	Décrire l'évolution des MAV pulmonaires chez des enfants Rendu-Osler	Suivi longitudinal, rétrospectif, monocentrique Preuve de niveau 4, grade C	129 enfants avec une maladie de Rendu-Osler	Etude observationnelle	% de dépistage, diagnostic et traitement	- Les MAV pulmonaires peuvent apparaître et devenir accessibles à un traitement lors du suivi des enfants Rendu-Osler - Intérêt de contrôler le scanner thoracique après l'adolescence puis à interval régulier
Gamondès, 2016, (41), France	Déterminer les performances de la mesure du diamètre de la veine afférente pour le diagnostic de reperméabilisation de MAV pulmonaires sur un TDM thoracique non injecté	Etude monocentrique rétrospective Preuve de niveau 4, grade C	176 MAV pulmonaires chez 88 patients Rendu-Osler	Relecture en aveugle des scanner et des artériographies ultérieurs	Diamètre de la veine efférente de la MAV pulmonaire	- Un diamètre de la veine efférente > 2.5 mm en TDM non injecté est un prédicteur fort de reperméabilisation de MAV pulmonaire. - L'injection de produit de contraste iodé n'est pas indispensable pour les scanner de surveillance après embolisation de MAV pulmonaires.
Hessels, 2023, (42), Pays-Bas	Déterminer le risque d'apparition de MAV pulmonaire à 5 et 10 ans après une première échographie de contraste normale	Etude rétrospective monocentrique	148 patients Rendu-Osler	Suivi évolutif à 5 ans et 10 ans	Apparition d'une MAV embolisable	- Aucune MAV pulmonaire traitable à 5 ans et 10 ans après une échographie cardiaque de contraste normale.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		Preuve de niveau 4, grade C				- Possibilité d'espacer le dépistage des MAV pulmonaires de 5 à 10 ans après une échographie cardiaque de contraste négative. - Nécessité d'obtenir des données similaires à partir des TDM thoraciques avant de généraliser cette recommandation.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : aucune Sites internet : Pubmed
Période de recherche	Du 01/01/2008 au 01/05/2024
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	HHT, hereditary hemorrhagic telangiectasia, Rendu-Osler
Nombre d'études recensées	3011
Nombre d'études retenues	43

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication, la qualité des données rapportées et le thème traité.

Les cas cliniques et les petites séries de cas (< 15 patients) n'ont pas été retenues.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Alexandre GUILHEM, Centre de référence Maladie de Rendu-Osler (Lyon), sous la direction du Dr Sophie Dupuis-Girod.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

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

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

Groupes de travail multidisciplinaires

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

- Dr Shirine MOHAMED, médecine interne, Nancy ;
- Dr Morgane MOURGUET, Médecine interne, Toulouse ;
- Aurélien PALMYRE, génétique, Paris ;
- Dr Antoine PARROT, pneumologie, Paris ;
- Dr Johana PRADELLI, pneumologie, Nice ;
- Claire PUGET, infirmière - éducation thérapeutique, Lyon ;
- Dr Sabine REVUZ, médecine interne, La Réunion ;
- Dr Sophie RIVIERE, médecine interne, Montpellier ;
- Dr Murielle RONDEAU, médecine interne, Strasbourg ;
- Dr Laura TOURVIELHE, pharmacie, Lyon ;
- Dr Maud TUSSEAU, génétique, Lyon ;

Groupe de relecture

- Dr Baptiste ANDRE, médecine interne, Marseille
- Dr Stéphane BOUXOM, médecine générale, Saint Etienne
- Dr Xavier LE GUILLOU, génétique, Poitiers
- Dr Hélène MAILLARD, médecine interne, Lille

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la maladie de Rendu-Osler ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière FAVA Multi.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunion présentielle pour le lancement du projet lors de la réunion du réseau Rendu-Osler du 29/09/2023.

Travail des 2 rédacteurs par échange de mail et appels téléphoniques entre le 10/07/2023 et le 19/01/2024.

Visioconférence pour chaque groupe de travail (1 fois pour chaque groupe entre le 19/02/2024 et le 12/03/2024) :

- Résumé de la maladie et synthèse pour le médecin traitant
- Diagnostic / bilan initial / suivi
- Prise en charge des épistaxis
- Prise en charge de l'anémie
- Prise en charge des MAV pulmonaires, hépatiques, cérébrales
- Autres (grossesse, urgences, ETP)

Journée de travail entièrement dédiée à la discussion et à la validation des textes issus des groupes de travail (en présentiel et distanciel) : 14 mars 2024.

Travail du groupe de relecture par échange de mail entre le 24/05/2024 et le 31/07/2024.

Références bibliographiques

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* févr 2011;48(2):73-87.
2. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Ratjen F. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* juill 2021;174(7):1035-6.
3. Eker OF, Boccardi E, Sure U, Patel MC, Alicante S, Alsafi A, et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* déc 2020;15(1):165.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* janv 2016;64(1):179-202.
5. Al Tabosh T, Al Tarrass M, Tourvieille L, Guilhem A, Dupuis-Girod S, Bailly S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from signaling insights to therapeutic advances. *J Clin Invest.* 15 févr 2024;134(4):e176379.
6. Inarejos Clemente EJ, Ratjen F, Manson DE. Utility of MDCT MIP Postprocessing Reconstruction Images in Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(3):375-9.
7. Delpon JE, Greffier J, Lacombe H, Barbe A, Bouin M, De Oliveira F, et al. Ultra-low dose chest CT for the diagnosis of pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Diagn Interv Imaging.* 10 avr 2024;S2211-5684(24)00082-2.
8. Sellier J, Karam C, Beauchet A, Dallongeville A, Binsse S, Blivet S, et al. Higher prevalence of splenic artery aneurysms in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Vascular implications and risk factors. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226681.
9. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med.* sept 2004;25(5):348-55.
10. White AJ, Marmor I, Peacock KM, Nickel KB, Zavadil J, Olsen MA. Brain Abscess and Stroke in Children and Adults With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Analysis of a Large National Claims Database. *Neurology.* 6 juin 2023;100(23):e2324-30.
11. Woercherchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, Briggs E, Stevenson DA, O'Fallon B, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med.* sept 2019;21(9):2007-14.
12. Dupuis-Girod S, Shovlin CL, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN): When and how to use intravenous bevacizumab in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT)? *Eur J Med Genet.* oct 2022;65(10):104575.
13. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* sept 2019;51(9):877-95.
14. SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET REANIMATION (SFAR), SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF). Antibiotoprophylaxie en chirurgie et

15. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 14 oct 2023;44(39):3948-4042.
16. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. janv 2022;154:116202.
17. Thiele B, Abdel-Aty Y, Marks L, Lal D, Marino M. Sclerotherapy for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. janv 2023;132(1):82-90.
18. Abiri A, Goshtasbi K, Maducdoc M, Sahyouni R, Wang MB, Kuan EC. Laser-Assisted Control of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *Lasers Surg Med*. avr 2020;52(4):293-300.
19. Kaufman CS, McDonald J, Balch H, Whitehead K. Pulmonary Arteriovenous Malformations: What the Interventional Radiologist Should Know. *Semin Intervent Radiol*. juin 2022;39(3):261-70.
20. Hoffman H, Ashok Kumar A, Raventhiranathan N, Masoud HE, Gould GC. Endovascular embolization for the treatment of epistaxis: Systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol*. avr 2023;29(2):172-82.
21. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 7 mars 2012;307(9):948-55.
22. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease.
23. Dupuis-Girod S, Fargeton AE, Grobost V, Rivière S, Beaudoin M, Decullier E, et al. Efficacy and Safety of a 0.1% Tacrolimus Nasal Ointment as a Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Med*. 26 avr 2020;9(5):1262.
24. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Fargeton AE, Roux A, Bréant V, et al. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 sept 2016;316(9):934-42.
25. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, Chakinala MM, Merlo CA, Johnson MH, et al. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 sept 2016;316(9):943-51.
26. Wirsching KEC, Haubner F, Kühnel TS. Influence of temporary nasal occlusion (tNO) on epistaxis frequency in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. avr 2017;274(4):1891-6.
27. Mortuaire G, Boute O, Hatron PY, Chevalier D. Pilot study of submucosal radiofrequency for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rhinology*. déc 2013;51(4):355-60.
28. Levine CG, Ross DA, Henderson KJ, Leder SB, White RI. Long-term complications of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. juin 2008;138(6):721-4.
29. Lund VJ, Darby Y, Rimmer J, Amin M, Husain S. Nasal closure for severe hereditary haemorrhagic telangiectasia in 100 patients. The Lund modification of the Young's procedure: a 22-year experience.

- Rhinology. 1 juin 2017;55(2):135-41.
30. Dupuis-Girod S, Rivière S, Lavigne C, Fargeton AE, Gilbert-Dussardier B, Grobost V, et al. Efficacy and safety of intravenous bevacizumab on severe bleeding associated with hemorrhagic hereditary telangiectasia: A national, randomized multicenter trial. *J Intern Med*. déc 2023;294(6):761-74.
 31. Virk ZM, Zhang E, Rodriguez-Lopez J, Witkin A, Wong AK, Luther J, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of anticoagulation and antiplatelet therapy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Thromb Haemost*. janv 2023;21(1):26-36.
 32. Grobost V, Hammi S, Pereira B, Guilhem A, Duffau P, Segulier J, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapies in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A large French cohort study (RETROPLACOTEL). *Thrombosis Research*. 1 sept 2023;229:107-13.
 33. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. avr 2012;67(4):328-33.
 34. Mei Z, Addo OY, Jefferds ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RC, Brittenham GM. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: a US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) serial cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 1 août 2021;8(8):e572-82.
 35. Kasthuri RS, Montifar M, Nelson J, Kim H, Lawton MT, Faughnan ME, et al. Prevalence and predictors of anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol*. 22 juin 2017;
 36. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. mai 2020;105(5):1232-9.
 37. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 4 févr 2020;323(5):432-43.
 38. Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, Lesca G, Cottin V, Faure F, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2007;44(6):841-5.
 39. Delagrangé L, Dupuis O, Fargeton AE, Bernard L, Decullier E, Dupuis-Girod S. Obstetrical and neonatal complications in hereditary haemorrhagic telangiectasia: A retrospective study. *BJOG*. févr 2023;130(3):303-11.
 40. Mowers KL, Sekarski L, White AJ, Grady RM. Pulmonary arteriovenous malformations in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a longitudinal study. *Pulm Circ*. 2018;8(3):2045894018786696.
 41. Gamondès D, Si-Mohamed S, Cottin V, Gonidec S, Boussel L, Douek P, et al. Vein Diameter on Unenhanced Multidetector CT Predicts Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformation after Embolotherapy. *Eur Radiol*. août 2016;26(8):2723-9.
 42. Hessels J, Kroon S, Vorselaars VVM, Boerman S, Mager JJ, Post MC. Evolution of Pulmonary Arteriovenous Malformations: The Role of Contrast Echocardiography. *Chest*. mars 2023;163(3):669-77.