

Étude multicentrique des attentes et besoins des patients atteints de la maladie de Rendu Osler

Baptiste André

▶ **To cite this version:**

Baptiste André. Étude multicentrique des attentes et besoins des patients atteints de la maladie de Rendu Osler. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297731

HAL Id: hal-03297731
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297731

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Année 2019

THESE DE SPECIALITE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Baptiste ANDRE

Le 13 septembre 2019

Étude multicentrique des attentes et besoins des patients atteints de la maladie de Rendu Osler

Membres du jury :

M. le Professeur Roland JAUSSAUD	Président et Directeur
M. le Professeur Bruno LEHEUP	Juge
M. le Docteur Patrice GALLET	Juge
M. le Docteur Emmanuel GOMEZ	Juge

20 février 2019

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission
Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX –
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -
Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU -
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT –
Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT –
Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS – Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2e sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY –
Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL
3e sous-section ***(Biologie cellulaire)***
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Frédéric MARCHAL
3e sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4e sous-section : ***(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)***

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD – Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2e sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS – Professeur Olivier KLEIN

3e sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4e sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Bernard KABUTH

5e sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2e sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3e sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2e sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2e sous-section : ***(Chirurgie viscérale et digestive)***

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4e sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
1re sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
3e sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1re sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA
55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie***
Professeure Muriel BRIX

==========
61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeure associée Sophie SIEGRIST

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE – Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1re sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1re sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2e sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3e sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4e sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1e sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)
2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)***
Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ
2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)
Docteur Cyril PERRENOT

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)***
Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)
5e sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS – Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À mon Maître et Directeur

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD
Professeur de médecine interne et d'immunologie clinique

Je vous remercie pour la qualité de la formation reçue au cours de ma formation ainsi que pour les conseils pratiques quant aux communications orales que j'ai pu réaliser pendant cet internat.
Soyez assuré de mon profond respect.

À mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de génétique clinique,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Le rôle d'un généticien dans l'accompagnement des patients et de leur famille est primordial concernant cette pathologie. Nos deux spécialités demeurent fondamentalement complémentaires pour une prise en charge globale de ces malades.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes remerciements.

À mon Maître et Juge

Monsieur le Docteur Patrice GALLET

Maître de Conférences et Praticien Hospitalier en ORL et chirurgie maxillo-faciale,

Je vous remercie d'accepter de juger à nouveau un travail mené par un interniste à propos de la maladie de Rendu-Osler. J'apprécie beaucoup la disponibilité dont vous avez fait preuve au cours des derniers préparatifs de la thèse.

Je vous prie d'accepter l'expression de mon respect le plus profond.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Emmanuel Gomez

Docteur en pneumologie

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être présent dans ce jury.

Recevez l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

D'abord il y a la famille, celle des 6. Pour la joie cultivée ensemble, pour le partage si finement inculqué et pour notre unité malgré tout, je vous aime.

Pour Gp et Galou, qui veillent sur leur si belle couvée et Papet, dont la moustache doit frémir à l'idée de voir son petit-fils ainsi froqué.

Pour Syl, mon autre frère, roi sans pareil des 400 zin-cou(p)s

Ensuite pour la bande à Polo, pour ces années de liberté des toits de Montpellier aux saunas embués et pour tout le bonheur qu'il nous reste à croquer. Alors Merci Gab, Rob, Youss, Ju, Chlo, Vins, Cams, Dadou, Bart, Ben et Marie. Et pour le kurde bien sûr.

Puis s'en est venu le temps des mirabelles, où Jo & Vi m'ont aéré, Mat & Jean adopté, Hélène fait marrer, Fab, Chlo et Rém si bien accompagné.

Une grande pensée pour Pascal, Véronique, Estelle, Jacques, Cyril, Thomas, François et son équipe, pour m'avoir appris la médecine du bon sens. Et que dire de Sabine, ou l'art d'allier bienveillance et compétences tout aussi bien que bonne humeur et robes à fleurs (rime tardive, on me pardonnera). Un chaleureux merci à Nathalie et Rosanna, deux aides-soignantes qui accordent si joliment humain et humour.

Et puis le Sud m'a fait de l'œil, et de quelle façon grâce à Raph, Pao et Marie. Et comme un bonheur ne vient jamais seul, Marine m'a dit « reste ici ».

Un petit mot pour la côte de Brabois, gravie au moins cinq cent trente fois, douze fois l'Everest à bicyclette, qui dit mieux ?

Pour finir, merci à Tonton Steph, Marisa, Zula, Christian & Chantal et Jeannine, qui tous, à leur manière, m'ont fait grandir.

Alors, au moment de clancher une dernière fois la porte lorraine, je vous remercie tous, du fond du cœur.

SERMENT

«Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AVC : Accident vasculaire cérébral

FAV : Fistule artério-veineuse

HHT : Télangiectasie hémorragique héréditaire

HTP : Hypertension pulmonaire

MAV : Malformation artério-veineuse

MAVD : Malformation artério-veineuse digestive

MAVCS : Malformation artério-veineuse cérébro-spinale

MAVH : Malformation artério-veineuse hépatique

MAVP : Malformation artério-veineuse pulmonaire

MRO : Maladie de Rendu-Osler

PNDS : Plan national de diagnostic et de soins

TGF : Transforming Growth Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS..... 14

PREMIÈRE PARTIE : PRÉSENTATION..... 17

1. Introduction..... 17
2. Épidémiologie..... 18
3. Génétique et Physiopathologie..... 19
   3.1. Génétique..... 19
   3.2. Implication en biologie moléculaire..... 21
   3.3. Physiopathologie et corrélations géno-phénotypiques..... 22
4. Présentation clinique et critères diagnostiques..... 23
   4.1. Les télangiectasies..... 24
   4.2. Les épistaxis..... 26
   4.3. Les malformations artério-veineuses..... 28
      4.3.1. Les malformations artério-veineuses pulmonaires..... 29
      4.3.2. Les malformations artério-veineuses hépatiques..... 31
      4.3.3. Les malformations artério-veineuses cérébro-spinales..... 32
      4.3.4. Les malformations artério-veineuses digestives..... 33
5. Diagnostic moléculaire..... 34
6. Traitements..... 36
   6.1. Généralités..... 36
   6.2. Traitements d'organes..... 37
      6.2.1. Traitement et surveillance des épistaxis et des télangiectasies cutanées..... 37
      6.2.2. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses pulmonaires 39
      6.2.3. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses hépatiques . 40
      6.2.4. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses cérébro-spinales..... 41
      6.2.5. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses digestives 42
   6.3. Traitements systémiques..... 43
      6.3.1. Bevacizumab..... 43
      6.3.2. Œstroprogestatifs..... 43
      6.3.3. Thalidomide..... 43
   6.4. Traitements à l'étude..... 44
      6.4.1. Bêta-bloquants..... 44
      6.4.2. Tacrolimus..... 44
      6.4.3. N-acétylcystéine..... 44
      6.4.4. Statines..... 44
      6.4.5. Pazopanib..... 44
      6.4.6. Thérapie génique..... 44
      6.4.7. Anticorps monoclonaux..... 44
   6.5. Mesures associées..... 46
      6.5.1. Traitement de l'anémie..... 46

6.5.2. Gestion des anticoagulants 46
6.5.3. Autres considérations 46
6.5.4. Suivi par le médecin généraliste 46
7. Approche de l'éducation thérapeutique 48
7.1. Définitions 48
7.2. Finalités et organisation 48

DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE 49
Abstract 49
1. Introduction 50
2. Matériel et méthodes 51
2.1. Type d'étude 51
2.2. Déroulement de l'étude 51
2.2.1. Population étudiée 51
2.2.2. Données recueillies 51
2.2.3. Analyse statistique 52
3. Résultats 53
3.1. Données démographiques 53
3.2. Histoire personnelle de la maladie 53
3.3. Evaluation des connaissances vis-à-vis de la maladie de Rendu-Osler 56
3.4. Vécu de la maladie 58
3.5. Attentes, besoins et perspectives 62
4. Discussion 65
5. Conclusion 68
6. Bibliographie 69

TROISIÈME PARTIE : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 71

BIBLIOGRAPHIE 72

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES 80

ANNEXE 81

PREMIÈRE PARTIE : PRÉSENTATION

1. Introduction

Décrite depuis la fin du XIXème siècle, la maladie de Rendu-Osler (MRO), appelée aussi télangiectasie hémorragique héréditaire (HHT), est une pathologie génétique transmise sur un mode autosomique dominant et responsable d'anomalies de la synthèse de l'endothélium.

La MRO se traduit par la présence de télangiectasies cutanéo-muqueuses et de malformations artério-veineuses (MAV) au niveau viscéral (poumons, foie, appareil digestif et système nerveux central), à l'origine d'hémorragies à répétition.

A l'heure actuelle, une prise en charge symptomatique et un dépistage des MAV constituent la pierre angulaire du suivi de ces patients.

2. Épidémiologie

Cette maladie rare présente une distribution géographique disparate liée aux mouvements migratoires, avec une prévalence de l'ordre de 1 cas sur 5000 à 8000 personnes en Occident ou au Japon, à 1 cas sur 2000 dans certaines communes françaises [1,2].

L'âge moyen de début des épistaxis est équivalent à celui d'entrée dans la maladie, soit 12 ans. La quasi-intégralité des patients atteints de MRO présente des épistaxis à l'âge de 40 ans. La plupart des patients rapporte un délai de 5 à 30 ans entre le début des épistaxis et l'apparition des télangiectasies faciales [3].

Une récente étude montre que la prévalence de la MRO est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (taux de prévalence ajusté à 1,53, IC à 95% : 1,24 à 1,88) ainsi que dans les groupes socioéconomiques les plus aisés (taux de prévalence ajusté 1,74, IC à 95% : 1,14 à 2,64), probablement en raison d'importantes disparités d'accès aux soins [4].

3. Génétique et Physiopathologie

3.1. Génétique

La maladie de Rendu-Osler suit un mode de transmission autosomique dominant, avec une pénétrance complète à l'âge de 50 ans [1,2].

L'implication des 3 gènes suivants a été décelée dans la physiopathologie de la maladie de Rendu-Osler: *ENG, ACVRL1* et *MADH4*. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation du *Transforming Growth Factor béta* (TGF β) au sein de la cellule endothéliale et les mutations qui les concernent sont à l'origine d'une prolifération endothéliale excessive et d'une réduction de la synthèse du tissu conjonctif de soutien [3,5].

On distingue plusieurs types de MRO. Les MRO de types 1 et 2 représentent près de 98% des cas [5]:

- MRO de type 1:

  Il s'agit de la mutation du gène *ENG* (chromosome 9q34) codant pour l'endogline, une glycoprotéine localisée à la surface des cellules endothéliales et appartenant au complexe du récepteur du TGFβ [6]. Cette mutation, majoritairement de type non-sens, entraîne l'absence d'expression de l'endogline à la surface cellulaire par haplo-insuffisance (déficit qualitatif de la protéine). Récemment, l'implication de mutations dans la région 5'UTR du gène *ENG* a également été montrée [7].

- MRO de type 2:

  La mutation, de type faux-sens, concerne ici le gène *ACVRL1* (chromosome 12q13) codant pour l'activin receptor-like kinase 1 (ALK1), un récepteur endothélial de la famille du TGFβ [8]. Cette mutation rend inefficace la phosphorylation des protéines Smad et la régulation de la signalisation en aval [5].

- Autres types de MRO :

  La mutation du gène *MADH4* (chromosome 18q21) est présente dans 1 à 3% des cas [3]. Elle code pour la protéine SMAD4, présente au sein des cellules endothéliales et de l'épithélium digestif. Elle est impliquée dans la voie de signalisation du TGFβ. Le spectre des mutations touchant SMAD4 étant commun entre les patients atteints de MRO et ceux atteints du syndrome de polypose juvénile colique (HHT-PJ), ces pathologies doivent être conjointement recherchées en cas de présence de cette mutation [9]. Un travail mené en 2016 montrait que la mutation de *MADH4* était aussi associée à une dilatation de l'aorte [10].

  Des mutations du gène *RASA1* ont été détectées chez un faible nombre de patients présentant des signes cliniques de MRO (étude en cours, résultats non publiés).

  Plus récemment, d'autres types de mutations sur des gènes mal identifiés ont été décrits dans les chromosomes 5 et 7, formant les MRO de type 3 et 4 [11,12].

Des mutations de faux-sens hétérozygotes du gène *GDF2*, codant pour la protéine morphogénétique osseuse 9 (BMP9), ont conduit à l'identification d'un syndrome appelé HHT5 [13,14]. D'autres travaux suggéraient qu'une mutation du gène *GDF2* serait à l'origine d'un syndrome dit HHT-like (télangiectasies non typiques et absence de MAV) [5].

Deux gènes, *PTPN14* et *ADAM17*, ont récemment été identifiés comme étant décisifs dans l'angiogenèse de la MRO. Il a été démontré que les variants du gène *PTPN14* influencent la sévérité du phénotype de la maladie, certains d'entre eux favorisant le développement de MAV pulmonaires. Les variants du gène *ADAM17* ont été associés à la présence de MAV pulmonaires dans les MRO de type 1 mais pas de type 2 [5,15,16].

Des travaux publiés en 2019 suggèrent que la genèse de microARN médiée par l'enzyme Drosha contribue au contrôle du développement vasculaire régi par le complexe TGFβ. Les mutations atteignant cette enzyme sont plus fréquemment rencontrées chez les patients atteints de MRO que dans la population générale [17].

3.2. Implication en biologie moléculaire

Les gènes *ENG, ACVRL1* et *MADH4* codent pour des protéines intervenant à différents niveaux du complexe TGF β (figure 1). Les mutations qui les atteignent sont à l'origine d'un dysfonctionnement de la voie de signalisation Smad-dépendante.

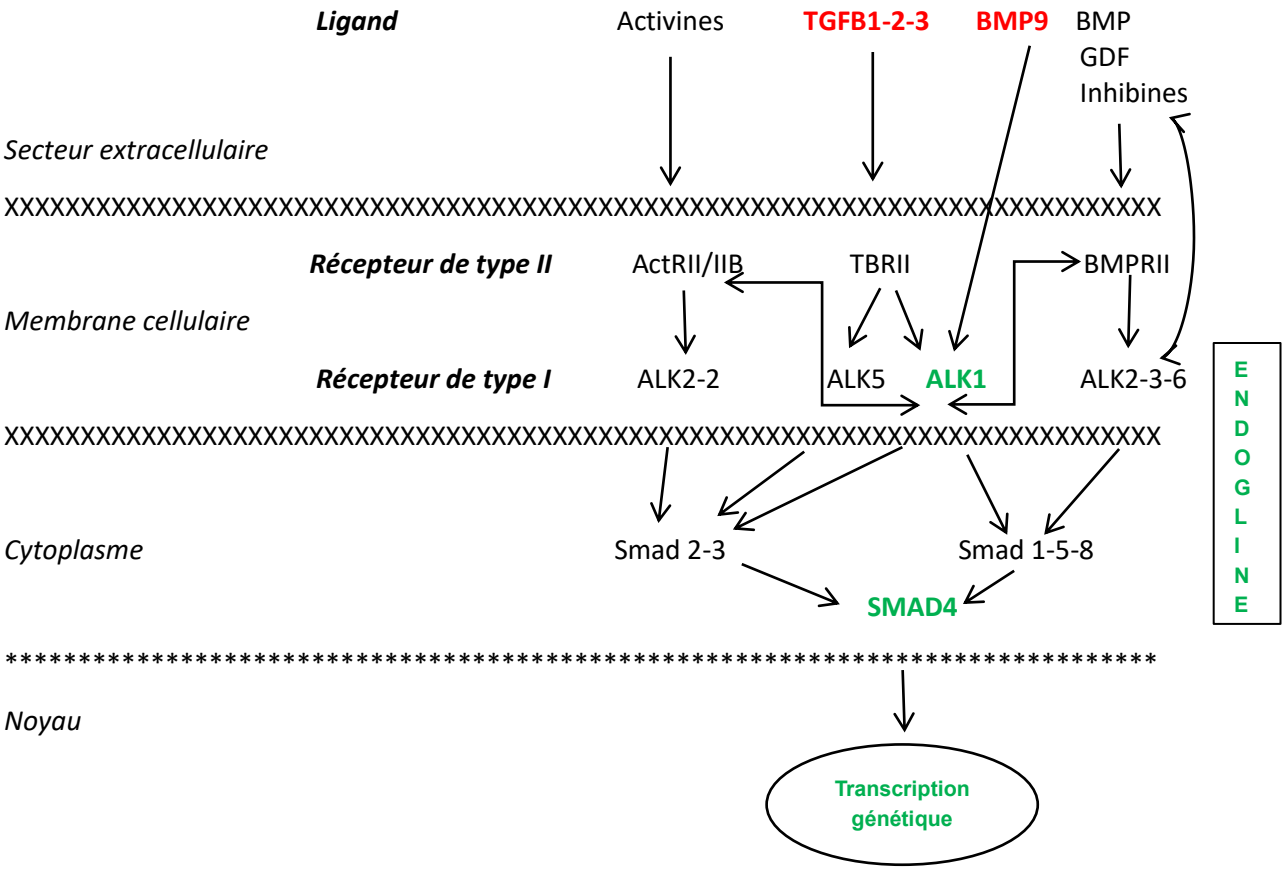


Figure 1 : Voies de signalisation de TGF β et BMP et protéines mutées impliquées dans la maladie de Rendu-Osler, d'après Mac Donald et al [5]

3.3. Physiopathologie et corrélations géno-phénotypiques

L'implication physiopathologique de ces gènes demeure encore partiellement inexpliquée.

Dès 1973, Kwaan *et al* montraient la présence d'une concentration anormalement élevée au sein de l'endothélium du vaisseau télangiectasique de l'activateur du plasminogène, suggérant l'implication de la cascade de la fibrinolyse dans la survenue d'hémorragies [18].

Dans l'angiogenèse du sujet sain, les cellules endothéliales migrent et prolifèrent sous l'influence du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Les cellules endothéliales subissent ensuite un phénomène de maturation grâce à l'intervention de ligands spécifiques de type ALK1, BMP9 ou BMP10, qui participent au blocage de la phase d'activation notamment par inhibition du VEGF. Une altération fonctionnelle de la protéine ALK1 dans les MRO de type 2 entraînerait donc un défaut de maturation des cellules endothéliales, à l'origine d'une fragilité de la paroi vasculaire [19].

Une étude publiée en 2019 sur des modèles murins a montré que la mutation du gène *MADH4* est responsable d'une synthèse accrue de l'angiopoïétine 2, impliquée dans la survenue de MAV [20].

La vitesse du flux sanguin a un effet majeur sur le remodelage des vaisseaux lors de leur développement. Dans la MRO, le flux sanguin entraînerait des réponses anormales du remodelage vasculaire, jouant un rôle dans la formation des MAV [21]. In vitro, les cellules présentant une mutation du gène *ENG* présentent des capacités de migration amoindries et s'accumulent sur le versant veineux des capillaires, pouvant faire le lit des MAV [21]. De plus, il a été observé que l'endogline est un médiateur important dans l'agrégation plaquettaire. La mutation du gène *ENG* entraîne un déficit qualitatif de cette fonction [21].

Plusieurs travaux ont permis de mettre en lumière une corrélation entre génotype et phénotype des patients atteints de MRO.

En 2006, Letteboer *et al.* ont étudié les formes de présentation clinique d'une population de patients atteints par la MRO. Cette analyse montrait une nette prédominance des MAV cérébrales et pulmonaires (notamment chez les femmes) dans le groupe MRO de type 1, alors que les atteintes hépatiques touchaient volontiers le groupe MRO de type 2 [22].

L'étude menée par Sabbà *et al.* en 2006 décrivait les différences phénotypiques des MAV entre les MRO de type 1 et 2 [23] (Cf. partie 4.3).

Par ailleurs, de nombreux facteurs environnementaux interviennent dans la régulation du TGF β, comme l'ont prouvé des travaux sur des modèles murins [24].

4. Présentation clinique et critères diagnostiques

Il n'existe pas d'étude portant sur la spécificité et la sensibilité des critères de Curaçao mais les auteurs des recommandations internationales de 2011 s'accordaient à dire qu'ils étaient particulièrement utiles pour discriminer les patients atteints par la MRO de ceux naïfs de la pathologie (tableau 1). Ces critères étaient aussi jugés utiles pour confirmer la pathologie chez les patients suspects (notamment chez les jeunes adultes sans télangiectasies visibles mais pouvant déjà présenter des atteintes viscérales) [3].

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Rendu-Osler, d'après Shovlin *et al* [25]

Critères de Curaçao
Diagnostic : - *Certain* si 3 critères présents - *Possible* si 2 critères présents - *Incertain* si moins de 2 critères présents
Critères : 1/ Epistaxis : saignements du nez spontanés et récurrents 2/ Télangiectasies : multiples, de topographie suivante : lèvres, cavité buccale, doigts, nez 3/ Lésions viscérales : télangiectasies gastro-intestinales, MAV pulmonaires, hépatiques ou cérébro-spinales 4/ Histoire familiale : diagnostic de MRO chez un apparenté du 1er degré

4.1. Les télangiectasies

Les télangiectasies sont habituellement situées au niveau des zones photo-exposées du visage, des lèvres, de la cavité buccale, de la langue, du nez et des doigts. Celles-ci sont rarement à l'origine de phénomènes hémorragiques. Les télangiectasies surviennent en général après les épistaxis, au cours de la 3éme décade, et se développent rapidement [26,27].

Télangiectasies caractéristiques de la maladie de Rendu-Osler, avec l'aimable autorisation du Dr Revuz et des patients





4.2. Les épistaxis

Selon les études, 78 à 96% des patients souffrent d'épistaxis, débutant en moyenne à l'âge de 12 ans [3,28].

Les épistaxis sont à l'origine de saignements fréquents, aux lourdes conséquences psychologiques et sociales [3].

Elles semblent atteindre plus fréquemment les femmes, durent en moyenne 6 à 15 minutes et présentent une fréquence extrêmement variable, de plusieurs épisodes par jour à un événement hémorragique tous les 3 mois [29].

La répartition des télangiectasies endonasales est extrêmement hétérogène, pouvant parfois atteindre le stade de la perforation de la cloison nasale. La portion antérieure de la muqueuse nasale semble être un des sites de prédilection des télangiectasies. Leur distribution anatomique conditionnant leur prise en charge thérapeutique, des endoscopies nasales régulières sont recommandées [29,30].

Ces épistaxis sont souvent à l'origine d'une anémie ferriprive, nécessitant un support transfusionnel chez un quart des patients (tableau 2) [30].

Tableau 2 : Score de sévérité des épistaxis proposé par Hoag *et al*, 2010 [29]

1/ **Fréquence des épistaxis** (coefficient 0.14) :
- 0 : moins d'une fois par mois
- 1 : une fois par mois
- 2 : une fois par semaine
- 3 : plusieurs fois par semaine
- 4 : une fois par jour
- 5 : plusieurs fois par jour
-

2/ **Durée des épistaxis** (coefficient 0.25) :
- 0 : moins d'une minute
- 1 : une à cinq minutes
- 2 : six à quinze minutes
- 3 : seize à trente minutes
- 4 : plus de trente minutes

3/ **Intensité des épistaxis** (coefficient 0.25) :
- 0 : saignement peu abondant
- 1 : saignement abondant
-

4/ **Prise en charge médicalisée de chaque épisode d'épistaxis** (coefficient 0.30) :
- 0 : Non
- 1 : Oui

5/ **Présence récurrente d'une anémie** (Hémoglobine <12g/dl) (coefficient 0.20) :
- 0 : Non
- 1 : Oui

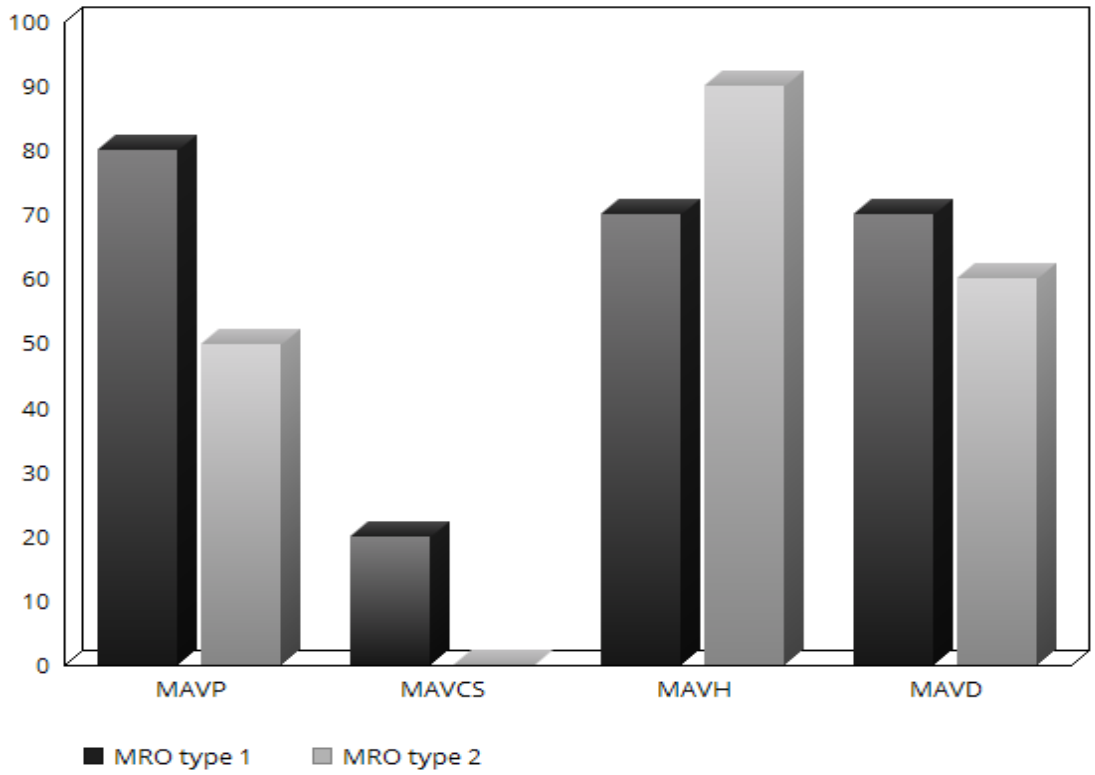
6/ **Transfusion sanguine du fait des épistaxis** (coefficient 0.31) :
- 0 : Non
- 1 : Oui

Chaque chiffre correspondant à la réponse de chaque item est multiplié par son coefficient avant d'additionner l'ensemble des résultats. La somme totale donne le score de sévérité des épistaxis.

4.3. Les malformations artério-veineuses

La fistule artério-veineuse (ou FAV) constitue la lésion élémentaire des malformations artério-veineuses (MAV) de la MRO. En effet, elle se situe sur la jonction capillaire et provoque une majoration du calibre vasculaire, à l'origine d'un authentique shunt artério-veineux.

Le graphique ci-dessous, issu d'une étude menée par Sabbà *et al.* , décrit les différences phénotypiques des MAV entre les MRO de type 1 et 2 (figure 2) [23].



Résultats donnés en %
MRO de type 1 : mutation du gène *ENG*
MRO de type 2 : mutation du gène *ACVRL1*
MAVP : malformation artério-veineuse pulmonaire
MAVCS : malformation artério-veineuse cérébro-spinale
MAVH : malformation artério-veineuse hépatique
MAVD : malformation artério-veineuse digestive

Figure 2 : Corrélation géno-phénotypique des MAV dans la maladie de rendu-Osler, selon Sabbà *et a*l, 2006 [23]

4.3.1. Les malformations artério-veineuses pulmonaires

Malformation artério-veineuse pulmonaire postéro-basale gauche, d'après Lacombe *et al*, 2006 [31]



Les malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) sont caractérisées par l'atteinte de 3 entités anatomiques: les artères nourricières, la constitution d'un sac anévrismal et l'atteinte d'une ou plusieurs veines pulmonaires.

Selon les études, 15 à 50% des patients atteints de la MRO sont concernés par des malformations artério-veineuses pulmonaires [14,32]. Ces chiffres sont probablement sous-estimés par le caractère fréquemment pauci-symptomatique de ces MAV et par leur définition radiologique parfois complexe [33]. Le risque de survenue d'une MAVP est de 0,7% par an et par patient [22]. Les MAVP prédominent essentiellement dans les bases et sont le plus souvent bilatérales [14]. Le pronostic de ces MAVP est sévère en l'absence de traitement avec un taux de mortalité atteignant 40% dans certaines séries [34]. L'incidence des MAVP chez les patients présentant une MRO de type 1 est nettement supérieure aux patients suivis pour une MRO de type 2 [22]. A contrario, l'hypertension pulmonaire (HTP) est plus volontiers retrouvée chez les patients atteints de MRO de type 2 [14].

Près de la moitié des patients avec une atteinte pulmonaire sont asymptomatiques. La dyspnée d'effort, les signes d'hypoxémie (cyanose), les douleurs thoraciques et les hémoptysies sont des signes cliniques couramment observés [14]. La mesure de la saturation lors du passage à l'orthostatisme paraît être un bon facteur prédictif de MAVP. En raison de leur prédominance basale, les shunts du cœur droit vers le cœur gauche augmentent en position debout, entraînant un phénomène d'orthodéoxie [35].

Les MAVP peuvent être révélées par des manifestations neurologiques. En effet, le shunt entre les cœurs droit et gauche secondaire aux MAVP favorise la survenue d'événements neurologiques emboliques, AVC ischémiques (24%) ou emboles septiques (9%), à l'origine d'abcès cérébraux [34]. Les abcès cérébraux sont souvent inauguraux du diagnostic de MAVP ou de MRO [36]. Le risque d'abcès cérébral est augmenté quelle que soit la taille de la MAVP ou de l'artère nourricière [14]. Des études récentes ont mis en évidence qu'en cas de MAVP, le risque d'AVC est plus élevé si le taux de fer sérique est bas [37]. Les autres complications des MAVP sont nombreuses. Les hémoptysies et les hémothorax par rupture du sac anévrismal ne sont pas rares [43]. L'hypertension pulmonaire peut être favorisée par une vasoconstriction artérielle pulmonaire secondaire à l'hypoxémie induite par la MAVP et par un débit sanguin élevé dû à des shunts intrahépatiques [43].

L'échocardiographie de contraste et le scanner thoracique sont actuellement préconisés dans le dépistage et le suivi des MAVP [35].L'échocardiographie de contraste, basée sur la détection intracardiaque de microbulles d'air, permet un diagnostic non invasif des shunts pulmonaires droit-gauche ou des shunts intracardiaques. Sa sensibilité et sa spécificité sont élevées (97 et 99%) dans les séries la comparant au scanner thoracique. Cet examen reste toutefois peu reproductible et doit être réalisé auprès d'un médecin expérimenté [38]. Des travaux récents laissent entendre que des faux positifs peuvent être rencontrés lors de l'utilisation de l'échocardiographie de contraste, notamment après le traitement des MAVP [35]. Le scanner thoracique hélicoïdal multi barrettes est l'examen de référence dans le diagnostic, le bilan pré-embolisation et le suivi des MAVP [39]. La radiographie thoracique, souvent utilisée en dépistage des atteintes pulmonaires de la MRO, manque de sensibilité pour les MAVP de petites tailles [35]. L'angio-IRM thoracique a été récemment préconisée dans le cadre du bilan pré-thérapeutique en vue d'une embolisation [40]. En corollaire de ces examens, une classification des atteintes pulmonaires de la MRO a été proposée, en fonction de l'atteinte segmentaire, sous-segmentaire ou mixte des lésions [41,42].

Les dernières recommandations du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2017 préconisent la réalisation d'une échographie cardiaque de contraste en première intention dans le cadre du dépistage des MAVP. Si cette échographie est négative, le scanner thoracique n'est pas nécessaire. Il est préconisé de renouveler ces deux examens tous les 5 ans dans le cadre du suivi [41].

En pratique pédiatrique, la radiographie thoracique et l'échocardiographie de contraste sont les examens de dépistage de première intention [41]. Chez la femme enceinte présentant des signes évocateurs de MAVP entraînant une menace pour le pronostic materno-foetal, un scanner thoracique peut être réalisé [41].

4.3.2. Les malformations artério-veineuses hépatiques

Les malformations artério-veineuses hépatiques (MAVH) sont présentes chez ¾ des patients atteints de la MRO et revêtent différentes formes cliniques. Elles peuvent être à l'origine de shunts entre les artères hépatiques, les veines hépatiques et la veine porte [45]. Les MAVH semblent être plus souvent rencontrées chez les patients présentant une MRO de type 2 [22].

Sur le plan clinique, les MAVH sont souvent asymptomatiques [45]. Le retentissement des MAV hépatiques est surtout cardiaque et souvent trompeur (hyper-débit par shunt intra-hépatique). Les patients, lorsqu'ils sont symptomatiques, présentent fréquemment des signes évocateurs d'insuffisance cardiaque à haut débit, avec asthénie, dyspnée d'aggravation progressive puis signes d'insuffisance cardiaque globale. Des signes d'hypertension portale de type ascite, splénomégalie ou circulation veineuse collatérale abdominale peuvent être rencontrés dans les cas de shunts entre l'artère hépatique et la veine porte [46]. Des douleurs abdominales fébriles, une altération de l'état général et un ictère doivent faire redouter une nécrose des voies biliaires. L'auscultation de l'aire hépatique doit être systématique [41]. Des anomalies du bilan hépatique (cholestase ou plus rarement cytolyse) peuvent survenir [45]. Les MAVH peuvent par ailleurs se compliquer d'hypertension portale, d'ischémie biliaire ou d'ischémie mésentérique [45]. Des zones de fibrose hépatique ainsi que d'authentiques hyperplasies nodulaires focales ont été décrites en périphérie de ces MAV [47].

D'après les recommandations éditées en 2017, l'écho-Doppler hépatique est l'examen de dépistage de choix, pour la mesure du diamètre des vaisseaux et des vitesses de flux ou la recherche d'anomalies circulatoires propres à la MRO (classification de Buscarini) [41]. Sa valeur prédictive positive est de l'ordre de 100% [45]. L'angiographie hépatique dispose d'une excellente sensibilité mais son caractère invasif rend cette technique peu accessible. Des tentatives d'embolisation de MAV hépatiques ont été réalisées mais représentent un risque très élevé de complications notamment hémorragiques et ne sont donc pas recommandées [45]. Les actes invasifs à fort potentiel hémorragique, tels que la ponction biopsie hépatique, sont contre indiqués [41]. Lorsqu'une MAVH est identifiée et afin de mieux la caractériser, le scanner ou l'IRM hépatique sont recommandés [41]. La complication majeure de ce type de shunts artério-veineux étant l'insuffisance cardiaque à haut débit, celle-ci est à dépister précocement. Le clinicien s'attachera à réaliser une échographie cardiaque dès le diagnostic de MAVH posé [41].

Chez l'enfant, il n'est pas recommandé de réaliser une échographie et un Doppler hépatique dans le cadre du dépistage, ces complications n'apparaissant en général qu'à l'âge adulte [41].

4.3.3. Les malformations artério-veineuses cérébro-spinales

Une méta-analyse publiée en 2016 montrait une prévalence des malformations artério-veineuses cérébro-spinales (MAVCS) dans la population de patients atteints de MRO de 10 à 20% [48]. Les patients atteints d'une MRO de type 1 sont plus susceptibles d'avoir des MAVCS que les patients avec une MRO de type 2 (13,4 et 2,4%). La même étude montrait la présence de plusieurs MAVCS chez 42,2% des patients. Plus de 85% de ces shunts se trouvaient en région sus-tentorielle [48].

On distingue plusieurs entités parmi les MAVCS: malformations artério-veineuses, cavernomes, angiomes veineux, télangiectasies capillaires, malformations des veines de Galen, fistules artério-veineuses ou malformations mixtes [3]. Les MAVCS de type nidal et les micro-shunts artério-veineux cérébraux sont en tête de liste des présentations radiologiques les plus fréquemment rencontrées [48].

La plupart des MAVCS sont symptomatiques (céphalées, parésies…) [48]. L'hémorragie intracrânienne est la principale complication des MAVCS. Un travail mené en 2000 estimait que le risque de saignement était de 0,41 à 0,72% par an pour les patients avec au moins une MAVCS et était plus fréquent en cas de MAVP concomitantes [49]. Les MAVCS de type malformations artério-veineuses ou fistules artério-veineuses semblent être les anomalies vasculaires les plus à risque de complications [3].

L'angio-IRM cérébrale a supplanté l'angiographie cérébrale dans le dépistage des MAVCS bien que cette dernière demeure l'examen de référence. L'écho-Doppler trans-crânien peut être aussi utilisé, même s'il est moins sensible [3]. Chez l'adulte et en l'absence d'études évaluant le rapport bénéfice/risque d'un dépistage systématique des MAVCS, il peut être proposé la réalisation d'une imagerie cérébrale et spinale non invasive au moment du diagnostic de MRO (angio-IRM ou angio-TDM) [41].

En pédiatrie, une angio-IRM cérébrale de dépistage peut être réalisée en cas de forte probabilité clinique, de mutation génétique de type *ENG* ou d'histoire familiale de MAVCS [41]. Dans le cas de la femme enceinte et en vue d'une anesthésie péridurale, une angio-IRM spinale peut être réalisée [41].

4.3.4. Les malformations artério-veineuses digestives

Près de la moitié des patients suivis pour une MRO présente une atteinte digestive symptomatique [50,51]. Ces manifestations n'apparaissent généralement pas avant l'âge de 50 ans [3]. Les travaux montrent une grande variabilité des tableaux géno-phénotypiques des atteintes gastro-intestinales de la MRO [22]. La mutation du gène *MADH4* codant pour la protéine SMAD4 est fréquemment associée à des syndromes de polypose colique juvénile [52].

Les télangiectasies digestives peuvent être à l'origine d'hémorragies digestives graves (13 à 30% des cas), sont parfois asymptomatiques et souvent à l'origine d'un syndrome anémique isolé [53]. Elles se situent principalement au niveau de l'estomac, du duodénum et de la partie proximale de l'intestin grêle. La présence et le nombre de télangiectasies gastro-duodénales est un facteur prédictif de la présence de lésions similaires au niveau jéjunal [3]. Des télangiectasies coliques ont été décrites mais celles-ci peuvent être confondues avec des angiodysplasies, l'analyse histologique étant alors nécessaire pour différencier ces lésions [52].

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale et la coloscopie sont les examens de première intention devant une suspicion de télangiectasies digestives symptomatiques. La vidéo-capsule peut s'avérer utile dans la recherche de MAV grêliques [41]. Du fait du risque hémorragique élevé, les recommandations internationales de 2011 et le PNDS de 2017 ne préconisent pas d'endoscopie digestive systématique en l'absence d'anémie ou d'hémorragies digestives [41].

Chez l'enfant, ces explorations doivent être réservées aux cas d'hémorragie digestive extériorisée ou d'anémie inexpliquée [41].

5. Diagnostic moléculaire

La diversité des mutations génétiques décrites dans la MRO rend difficile la conception d'un algorithme clair dans le cadre du diagnostic moléculaire [54].

Le diagnostic moléculaire est idéalement proposé par un centre de compétence, en fonction du tableau clinique ou lorsque la mutation familiale est connue chez un sujet à risque. L'objectif est de réaliser précocement le dépistage des complications [41].

Les parents atteints de la MRO doivent être informés du risque de transmission de 50 % à chaque enfant compte tenu du mode de transmission autosomique dominant, avec une pénétrance presque complète après l'âge de 50 ans. De ce fait, les enfants sont considérés comme potentiellement atteints, même en l'absence de signes cliniques. Dans la mesure où le diagnostic génétique aboutit à une surveillance et à une prise en charge thérapeutique spécifique, le dépistage peut être proposé dès l'âge de 6 ans après discussion et information des parents. Le dépistage sur sang de cordon n'est pas systématique et a pour conséquence, en cas de positivité, de proposer une IRM cérébrale et médullaire avant l'âge de 3 mois [41].

Selon les recommandations en vigueur, le diagnostic moléculaire par recherche des mutations *ENG* et *ACVRL 1* doit être proposé au patient si le diagnostic est certain ou probable selon les critères de Curaçao. Il doit être aussi réalisé chez les apparentés des patients pour lesquels le diagnostic de MRO a été confirmé, afin de dépister d'éventuelles complications viscérales. Celui-ci doit être réalisé de façon précoce du fait du caractère tardivement symptomatique de la MRO [41]. Richards-Yutz *et al.* ont étudié en 2010 les performances du diagnostic moléculaire au sein d'une population de 60 patients présentant des signes cliniques de la maladie. Le taux de détection de mutations le plus élevé (87% [95% CI 80,2-91,5]) a été observé chez les sujets qui répondaient aux quatre critères majeurs de Curaçao [54].

Une étude française montrait en 2006 qu'une analyse moléculaire approfondie (incluant le séquençage de toute la séquence codante, la recherche de grands réarrangements et le criblage des régions régulatrices) permettait de retrouver des mutations chez des patients avec un diagnostic clinique confirmé sans qu'aucune anomalie génétique n'ait été décelée par les techniques usuelles [55].

La présence d'une mutation de *SMAD4* impacte la prise en charge en raison du risque de syndrome de polypose colique décrit chez ces patients. Une coloscopie tous les 2 ans doit être réalisée au sein de cette population [3]. En pratique, une mutation *SMAD4* est généralement exclue par la détection d'une mutation *ACVRL1* ou *ENG* plutôt que par l'analyse du gène *SMAD4* lui-même [5]**.** Les recommandations internationales de 2011 préconisent la recherche de la mutation de *SMAD4* chez les patients pour lesquelles les mutations d'*ENG* et *ACVRL1* sont négatives [3]. Cet algorithme, testé au cours de la dernière décennie, semble être le plus efficace [5] (figure 3).

L'inclusion de la région *ENG* 5'UTR dans les tests de diagnostic moléculaire a augmenté la sensibilité diagnostique de ces examens [7].

Enfin, il paraît probable que dans un avenir proche les critères diagnostiques de la maladie de Rendu-Osler soient modifiés pour laisser davantage de place à la biologie moléculaire [5].

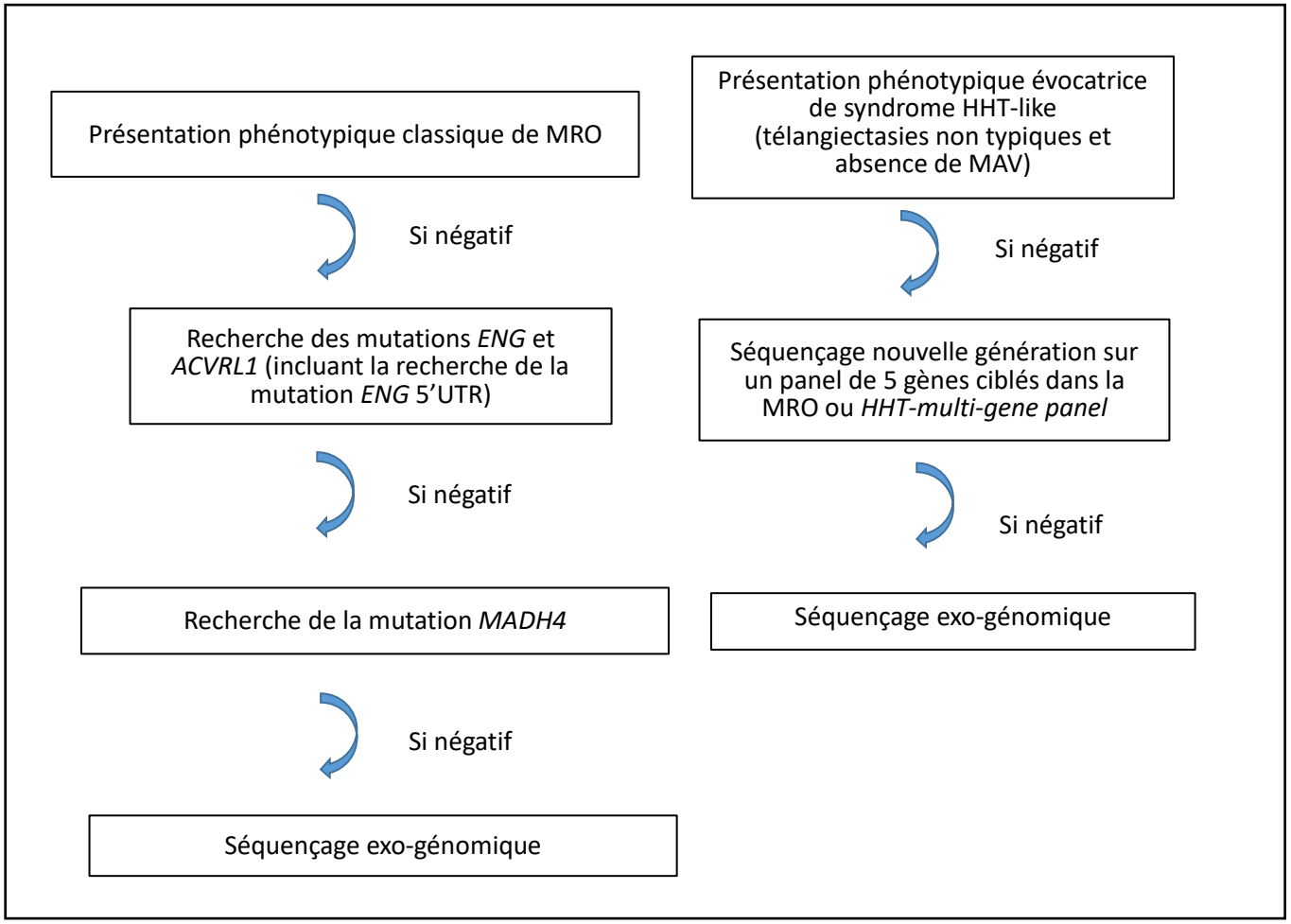


Figure 3 : Proposition d'un algorithme de diagnostic génétique après suspicion clinique de maladie de Rendu-Osler, d'après Mac Donald *et al* [5].

6. Traitements

6.1. Généralités

Une prise en charge pluridisciplinaire incluant les médecins généralistes, internistes, ORL, hépato-gastro-entérologues, pneumologues et neurologues paraît indispensable dans le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de la MRO [56].

Les objectifs thérapeutiques rappelés dans le PNDS 2017 sont les suivants [41]. :
- Traiter les manifestations hémorragiques et l'anémie.
- Traiter les malformations artério-veineuses viscérales pour éviter leurs complications.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire des patients.
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires, sociales ou professionnelles de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie.

L'éducation thérapeutique est la véritable clef de voûte du traitement et du suivi des patients. Le recours aux associations de malades et la diffusion de documents d'information participent à la constitution d'une véritable alliance thérapeutique entre le clinicien et le patient [41].

Un suivi annuel en consultation est conseillé dans le centre de référence ou dans un des centres de compétences [41].

6.2. Traitements d'organes

6.2.1. Traitement et surveillance des épistaxis et des télangiectasies cutanées

L'objectif principal du traitement des épistaxis est d'en réduire la fréquence, afin de limiter les risques d'anémie ferriprive et d'améliorer la qualité de vie des patients [41].

Le traitement des épistaxis repose en première intention sur des manœuvres de compression digitale et l'utilisation de tampons hémostatiques ou de méchages résorbables. Le tamponnement avec des matériaux non résorbables est à éviter [41].

Depuis 2009, la Haute Autorité de Santé recommande le recours aux techniques suivantes: la photo-coagulation par laser, les injections de colles biologiques, les injections de produits sclérosants (Ethibloc®, Aetoxisclérol®) [41]. Il conviendra d'éviter toute cautérisation au dioxyde de carbone ou au nitrate d'argent qui participent à la dévascularisation et à la perforation de la cloison nasale [3,41].

L'arsenal thérapeutique en deuxième intention est large et doit faire l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire. L'embolisation artérielle sélective isolée ou associée aux techniques précédentes, les ligatures artérielles (artères sphéno-palatines ou ethmoïdales), l'opération de Saunders, la dermoplastie ou la septodermoplastie sans ou avec greffe (cellules amniotiques, cellules de muqueuse jugale cultivées ou lambeau cutané) ainsi que l'obstruction nasale de Young unilatérale ou bilatérale font partie de ces techniques [56].

Certains travaux montrent une efficacité de l'acide tranexamique en administration intranasale [57]. En effet, il possède une action anti-fibrinolytique dont l'effet positif sur l'anémie a été souligné au cours d'un travail publié en 2001. Dans cette étude de faible effectif, le nombre d'épistaxis sous traitement a été divisé par deux et le taux moyen d'hémoglobine majoré de trois points [58]. Une étude de phase III menée en 2014 confirmait ces données [59].

L'efficacité des œstrogènes et des progestatifs en application intra-nasale a été décrite, leur utilisation étant en revanche corrélée à une majoration de la fréquence des évènements thrombo-emboliques [60].

Des travaux portant sur l'impact du thalidomide dans le traitement des épistaxis ont fourni des résultats contrastés du fait du nombre important d'accidents thrombo-emboliques [61].

Whitehead *et al*. publiaient en 2016 une étude comparant l'utilisation de différents topiques intra-nasaux au sein d'une population de 121 patients: bevacizumab, estriol, acide tranexamique ou traitement placebo. Les résultats après 12 semaines de traitement ne montraient aucune différence significative vis à vis de la fréquence et la durée des saignements entre les groupes [62].

Les résultats intermédiaires d'une étude menée en 2017 par Bruckheimer *et al*. montraient l'efficacité probable d'un traitement intranasal par propranolol [63].

Les agrégants plaquettaires (de type etamsylate) sont indiqués dans le traitement des saignements par fragilité capillaire, mais leur efficacité dans la MRO n'a jamais été prouvée [41].

Dans le cadre de la prévention des épistaxis, l'humidification nasale pluriquotidienne avec du

sérum physiologique, l'humidification nocturne grâce à la mise en place de pommade ou l'utilisation de spray de corps gras sont recommandées [41]. En cas d'intervention chirurgicale, l'intubation par voie naso-trachéale est à éviter [41]. Le patient doit être incité à répertorier la fréquence et la durée des épistaxis, afin d'orienter le clinicien dans sa prise en charge [56].

L'antibioprophylaxie est recommandée lors de tout acte endo-nasal, même pour des méchages d'une durée inférieure à 48 heures [56].

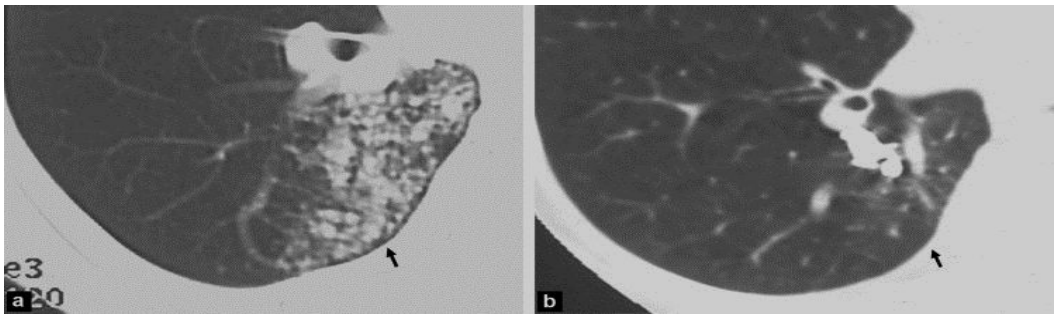
Concernant la prise en charge des télangiectasies cutanées, le traitement peut être médical (laser) ou chirurgical en fonction de la gêne du patient [41].

6.2.2. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses pulmonaires

Les MAVP doivent être prises en charge de façon précoce, notamment du fait de la fréquence de leurs complications [14].

La vaso-occlusion artérielle par cathétérisme sélectif ou l'embolisation par voie percutanée fémorale est actuellement le traitement de première intention des malformations artério-veineuses pulmonaires [3]. Elle prévient l'hypoxémie secondaire au shunt entre le cœur droit et le cœur gauche et permet souvent de surseoir à la lobectomie [31] [64]. Cette procédure est particulièrement indiquée lorsque le diamètre du vaisseau nourricier est supérieur à 3mm, les complications hémorragiques ou thromboemboliques étant plus fréquentes au-delà de cette taille [35]. De nombreux dispositifs emboliques existent: coils divers, microbilles, plugs auto-extensifs... [31]. Les complications post-opératoires sont rares (hémoptysies, migration de matériel endovasculaire, infarctus pulmonaire). Un contrôle post-interventionnel par scanner permet de s'assurer de l'involution complète de la MAVP. La survenue de phénomènes de reperfusion de MAVP précédemment embolisées n'est pas rare, notamment du fait de développement de nouvelles anastomoses [65].

Vaso-occlusion artérielle par cathétérisme percutané, d'après Lacombe *et al*, 2013 [31]



Le traitement chirurgical des MAVP, consiste en une résection lobaire ou segmentaire du parenchyme pulmonaire. Il est limité à des MAVP complexes ou multiples ne pouvant être traitées par embolisation [14]. La transplantation pulmonaire est réservée à de rares cas de MAVP diffuses [14].

Dans le cas particulier de la femme enceinte présentant des MAVP grevant le pronostic materno-foetal, la vaso-occlusion peut être réalisée par des équipes expérimentées [41].

La place de l'oxygénothérapie est réservée aux patients atteints d'authentiques insuffisances respiratoires chroniques [14].

Afin de réduire le risque d'emboles septiques cérébraux, une antibioprophylaxie est recommandée (Amoxicilline- acide clavulanique ou Clindamycine) chez les porteurs de MAVP avant tout geste dentaire ou chirurgical [41,66].

D'après les dernières recommandations internationales, le suivi par tomodensitométrie est recommandé tous les ans en cas de MAVP sous-segmentaires et tous les cinq ans dans les autres cas, afin d'apprécier au mieux le risque de recanalisation tardive des MAV traitées et d'évolutivité de celles non traitées [3].

6.2.3. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses hépatiques

Le traitement des MAVH repose principalement sur la prise en charge de leurs complications [41].

L'insuffisance cardiaque à haut débit nécessite un traitement médical adapté basé sur les bêtabloquants, les diurétiques, la prise en charge de l'anémie et des troubles du rythme [41].

La prise en charge endoscopique des varices œsophagiennes et le contrôle de l'ascite font partie intégrante du traitement de l'hypertension portale rencontrée dans les MAVH [41].

En cas d'ischémie mésentérique ou biliaire, d'hypertension portale sévère ou d'insuffisance cardiaque terminale, une transplantation hépatique doit être envisagée [67,68]. La prise en charge chirurgicale (ligature de l'artère hépatique) ou interventionnelle (embolisation de branches de l'artère hépatique) n'est pas recommandée en première intention, en raison du taux de décès à 2 ans estimé à 27% dans les suites de nécrose hépatobiliaire ou de récidive de MAVH [3,56].

Un écho-doppler hépatique annuel devra être envisagé en cas de MAVH. En leur absence, il est à réaliser tous les 3 à 5 ans [41]. Cet examen doit être systématiquement couplé à une échocardiographie (avec évaluation du débit cardiaque, de l'index cardiaque et des pressions de l'artère pulmonaire), afin de dépister d'éventuelles complications cardiaques [41].

Un suivi cardiologique pour le dépistage et le traitement de l'insuffisance cardiaque permet de mieux appréhender les complications cardiaques associées aux MAVH [56].

6.2.4. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses cérébro-spinales

Les dernières recommandations internationales préconisent une prise en charge multidisciplinaire et individualisée des patients atteints de MAVCS [3].

L'embolisation, la microchirurgie et la chirurgie radioguidée sont les axes majeurs du traitement des MAVCS non hémorragiques, même s'il n'existe pas d'études d'envergure internationale pour comparer ces différentes méthodes [56].

Meybodi *et al*. ont récemment étudié les résultats à long terme de la résection chirurgicale des MAV cérébrales comparativement aux résultats des patients non traités par la chirurgie (embolisation ou abstention thérapeutique). Les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical semblaient avoir des résultats fonctionnels à long terme comparables à ceux non traités par la chirurgie [69].

Il n'existe actuellement pas de consensus à propos de la surveillance de ces MAV. La réalisation d'une IRM cérébro-spinale au moment du diagnostic est cependant préconisée [56].

Chez un enfant atteint de MRO dont l'IRM initiale est normale, celle-ci est à refaire à l'âge adulte, tandis qu'elle n'est pas préconisée dans le suivi d'un adulte avec une imagerie rassurante au diagnostic [41].

6.2.5. Traitement et surveillance des malformations artério-veineuses digestives

Le traitement endoscopique des télangiectasies gastro-intestinales hémorragiques repose sur la coagulation au laser (plasma d'argon ou APC, neodymium-doped yttrium aluminium garnet ou Nd-YAG) par voie endoscopique et l'utilisation de traitements sclérosants [41].

Une équipe hollandaise a publié des résultats d'un essai randomisé croisé contrôlé par placebo, visant l'utilisation d'œstroprogestatifs chez des patients présentant une atteinte digestive sévère de la MRO. Les besoins transfusionnels des patients traités par œstroprogestatifs étaient inférieurs à ceux du groupe contrôle, contrastant avec les nombreux effets secondaires de tels traitements, notamment sur le plan thrombo-embolique (tableau 3) [70].

L'octréotide, la danacrine ou le tamoxifène ont été mis à l'épreuve dans plusieurs travaux mais n'ont jamais montré leur efficacité dans la MRO [71].

Le thalidomide ou le lénalidomide, comportent des effets anti-angiogéniques et ont permis une réduction du risque d'hémorragies digestives dans certaines études [72].

Un traitement par bevacizumab est en cours d'étude pour les hémorragies digestives résistant au traitement endoscopique et responsables de transfusions répétées [41].

Dans le cadre du suivi, les recommandations internationales en vigueur ne préconisent pas d'endoscopie digestive systématique du fait du fort risque hémorragique peropératoire en l'absence d'anémie ou de saignements digestifs [3].

Du fait de l'association fréquente entre la mutation *MADH4* et la polypose colique à risque de dégénérescence maligne, une coloscopie doit être proposée tous les 2 ans chez ces patients [3].

6.3. Traitements systémiques

6.3.1. Bevacizumab

La physiopathologie de la MRO repose sur un déséquilibre de la balance entre facteurs pro-angiogéniques tel que le VEGF et anti-angiogéniques tel que le BMP9 [13].

Des travaux portant sur le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti VEGF, suggèrent son efficacité. Des études ont montré une réduction de l'incidence des épistaxis et une augmentation du taux d'hémoglobine sous bevacizumab, avec un profil de tolérance acceptable [73,74].

En 2012, le centre de référence français a publié une étude mettant en évidence une réduction significative du nombre d'épistaxis et une amélioration de la fonction cardiaque chez des patients traités par bevacizumab intraveineux avec des atteintes hépatiques ou cardiaques sévères [75].

Un travail rétrospectif multicentrique mené en 2017 a étudié l'utilisation du bevacizumab chez 46 patients présentant des atteintes cardiaques et/ou hépatiques sévères. Une amélioration clinique transitoire et suspensive (diminution du débit cardiaque chez les patients avec un hyper-débit cardiaque) a été observée chez 75% des patients. Des effets secondaires de type hypertension artérielle, arthralgies ou retard de cicatrisation ont été rapportés [76].

Une étude publiée en 2018 portait sur l'administration intraveineuse du bevacizumab chez des patients présentant des épistaxis ou des saignements digestifs sévères. Les résultats ont montré une nette diminution de la fréquence des épistaxis, corrélée à une forte amélioration de la qualité de vie des patients [77].

6.3.2. Œstroprogestatifs

L'efficacité des œstrogènes et des progestatifs en application intra-nasale a été décrite, leur utilisation étant en revanche corrélée à une majoration de la fréquence des évènements thrombo-emboliques [60].

Une étude publiée en 2017 a étudié l'efficacité du bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERM) dans la MRO. In vitro, le bazédoxifène a augmenté les niveaux d'ARN messager de l'endogline et de l'ALK1 dans les cellules sanguines circulantes et dans les cellules endothéliales en culture. In vivo, une amélioration du taux d'hémoglobine et une diminution de la fréquence des épistaxis ont été constatées. Ce traitement fait actuellement l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'agence européenne du médicament [78].

6.3.3. Thalidomide

Le thalidomide bloque plusieurs cytokines et facteurs de croissance pro-angiogéniques, y compris le VEGF. Des travaux ont fourni des résultats positifs quant à la réduction de la fréquence des épistaxis et à l'augmentation du taux d'hémoglobine associés à un profil de tolérance acceptable [61, 82,83].

6.4. Traitements à l'étude

6.4.1. Bêta-bloquants

Les résultats intermédiaires d'une étude menée en 2017 par Bruckheimer *et al*. ont montré l'efficacité probable d'un traitement intranasal par propranolol [63]. Des résultats similaires sous timolol ont été publiés [84].

6.4.2. Tacrolimus

Le tacrolimus est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire familiale. De par son action sur les voies de signalisation impliquant BMP9 et ALK1, il pourrait être efficace dans la MRO. Un essai clinique est en cours concernant l'utilisation de faibles doses de tacrolimus pour des patients présentant une MRO de type 2 [79].

6.4.3. N-acétylcystéine

Un travail publié en 2009 a montré l'efficacité du traitement par N-acétylcystéine dans la réduction du nombre et de la sévérité des épistaxis, notamment chez les sujets présentant une MRO de type 1 [80].

6.4.4. Statines

Certaines études laissent envisager un potentiel effet bénéfique des statines dans la MRO, de par l'augmentation de l'expression de l'endogline que ce traitement pourrait induire [81].

6.4.5. Pazopanib

Le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale doté d'une action dirigée contre le VEGF. Un essai clinique est en cours dans la MRO [79].

6.4.6. Thérapie génique

Les adeno-associated-viruses (AAV) infectent de nombreux organismes**,** mais sont inoffensifs et non pathogènes. L'administration de différentes souches d'AAV mutés permet la délivrance d'ADN recombinant dans différents tissus cibles, dont le tissu vasculaire. Des AAV dits « *ENG* » et « *ACVRL1* » ont été développés et des études sur des modèles murins sont en cours [79].

6.4.7. Anticorps monoclonaux

Des travaux sont en cours concernant l'élaboration et l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre *ENG* ou *ALK1* en combinaison avec des traitements anti-VEGF [79].

Tableau 3 : Propositions thérapeutiques du groupe Expert Opinion on Orphan Drugs, 2017 [85]

Traitements disponibles dans la prise en charge des épistaxis et des télangiectasies digestives dans la maladie de Rendu-Osler

Stratégie n°1

Action antifibrinolytique

- Acide tranéxamique
- Acide amino-caproïque

Stratégie n°2

Stimulation de la transcription d'ALK1 et d'ENG pour favoriser la synthèse protéique ou *upregulating transcripition*

- Raloxifène ou Bazédoxifène
- Tacrolimus
- N-acétylcystéine
- Statines

Stratégie n°3

Action antiangiogénique

- Propranolol ou Timolol
- Autres traitements antiangiogéniques

6.5. Mesures associées

6.5.1. Traitement de l'anémie

Tous les patients suivis pour une MRO doivent bénéficier du dosage annuel de l'hémoglobine dès l'âge de 35 ans [3].

Parallèlement au traitement des MAV et des épistaxis, la supplémentation martiale est conseillée pour tous les patients qui ont des épistaxis répétées responsables d'une anémie ferriprive. Les patients ayant une intolérance au fer per os peuvent recevoir des injections intraveineuses de fer toutes les 3 semaines [56].

Une étude récente a soulevé une tendance à la majoration de la fréquence des épistaxis chez les patients supplémentés en fer, évoquant ainsi que, malgré le bénéfice indiscutable de la supplémentation martiale, des changements rapides du taux de fer sérique peuvent provoquer des perturbations endothéliales à l'origine de la survenue d'hémorragies [86].

6.5.2. Gestion des anticoagulants

En cas de maladies cardio-vasculaires associées, les traitements anticoagulants ou antiagrégants ne sont pas une contre-indication absolue [56]. Il n'existe pas d'études d'envergure internationale concernant l'utilisation des anticoagulants dans la MRO, les observations cliniques rapportant une grande diversité vis-à-vis de la tolérance sur le plan hémorragique de tels traitements. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est à la charge du clinicien [3].

6.5.3. Autres considérations

Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation d'un implant dentaire ou de stérilet [41].

Il convient par ailleurs d'informer les patients du risque d'embolie paradoxale qui contre-indique la pratique de la plongée sous-marine [56].

6.5.4. Suivi par le médecin généraliste

Les dernières recommandations du PNDS de 2017 fixent six objectifs de suivi pour le médecin généraliste (tableau 4) :

- Orienter le patient vers un centre de compétences pour confirmer le diagnostic.

- Assurer en coordination avec le centre de compétences la prise en charge et le suivi du patient.

- Veiller à l'application des mesures préventives (antibioprophylaxie, suivi pendant la grossesse…).

- Constituer le dossier de prise en charge avec le patient pour les démarches administratives (ALD 31, transports …).

- Proposer un soutien psychologique.

- Expliquer au patient l'obligation d'une information familiale vis-à-vis des mesures préventives [41].

Tableau 4 : Proposition d'un programme de surveillance des patients atteints par la maladie de Rendu-Osler, PNDS 2017 [41]

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

7. Approche de l'éducation thérapeutique

7.1. Définitions

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique [87].

Il existe deux catégories de compétences :

- Compétences dites d'auto-soins : Autosurveillance, prévention des complications, prise en charge des symptômes, réalisation de gestes de soins, inclusion de l'entourage dans les soins…
- Compétences dites d'adaptation : Connaissance de soi, confiance en soi, gestion des émotions, développement d'une réflexion critique et de capacités de communication, inclusion dans la prise de décisions…

L'acquisition et le renforcement de ces compétences font intervenir de nombreux acteurs des milieux médicaux, sociaux et professionnels. La coordination de ces intervenants et l'identification des rôles propres à chacun constituent des éléments clefs de la prise en charge [87].

7.2. Finalités et organisation

Selon les recommandations de la Haute autorité de santé en 2007, la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique passe par plusieurs étapes :

- Elaboration d'un diagnostic évaluatif des compétences d'auto-soins et d'adaptation.
- Définitions des priorités et planification des séances d'éducation thérapeutique.
- Evaluation du déroulement du programme et de l'acquisition des compétences [87].

A l'instar d'autres pathologies chroniques, les questions de qualité de vie et d'éducation thérapeutique sont primordiales dans la prise en charge des patients atteints de la MRO. Les patients rencontrés au cours des consultations de Médecine Interne ont souvent évoqué la question de la détérioration de leur quotidien et leur désir de formation et d'information quant à leur pathologie. C'est dans ce contexte que notre travail a été entrepris.

DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE

ABSTRACT

Introduction

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a genetic vascular disease known to induce epistaxis and organ arterio-veinous malformations (AVM). As other chronic diseases, in view of the literature and regarding the returns of patients followed in consultation, the deterioration of the quality of life is obvious. The knowledge of patients' needs and expectations is an important factor to better understand this issue and to put in place the appropriate means of therapeutic education aimed to improve the quality of life. The main objective was to study the expectations and needs of these patients. Secondary objectives were to assess their knowledge about HHT and to identify clinical factors impacting their daily lives.

Methods

This cross-sectional observational study included all the voluntary patients followed in internal medicine consultation for an HHT, in 3 HHT skills centers of Angers, Marseille and Nancy, between July 1, 2018 and May 1, 2019. An anonymous paper form was given to participants.

Results

Forty-five patients agreed to participate in the study.

Regarding their expectations and needs, the majority of patients described as *"important"* or "*very important"* the introduction of hands-on workshops for learning about epistaxis management, access to news media in HHT, organization of sessions of meetings with the professionals, setting up of groups of speech or theoretical courses and optimization of the diffusion of already existing practical forms.... Fifty-two percent of respondents did not want psychological support.

Interviewed about their knowledge of the disease, the following symptoms were cited: epistaxis (98%), telangiectasia (36%), AVM (23%) and digestive bleeding (7%). One quarter of the patients did not know their mutational status and 39% could not mention any treatment of HHT. A majority of patients (74%) suffered daily epistaxis and 2/3 did not master nasal wicking methods.

When asked about their daily lives, 86% of patients reported having at least one of the following symptoms: epistaxis (74%), asthenia (14%), dyspnea (7%), digestive bleeding (2%). Sixty-six percent were limited in their activities. One-third expressed difficulties in their private lives. Epistaxis in public (12%) or during intercourses (2%) were reported. Forty-nine percent of them described professional difficulties. Eighty-nine percent of the participants had no difficulty in communicating with their family about their pathology. One-quarter of patients experienced psychological distress (stress, anxiety, guilt) while 22% had difficulty due to their general practitioner’s lack of knowledge of the pathology. The clinical triad including epistaxis-telangiectasia-AVM was statistically related to privacy pitfalls (OR 6.0 [1.5-23.6], p = 0.01). The phenotype with epistaxis and AVM without telangiectasia was correlated with relational difficulties with the surrounding people (OR 8.7 [1.1-80.2], p = 0.05).

Conclusion

This study allowed us to understand the expectations and needs of patients, to study their knowledge of the disease and to appreciate its impact in many areas of everyday life. Practical and theoretical skills, sometimes deficient, highlight the presence of important educational needs and the need to create a therapeutic education program. The thematic contours of such a program are clearly set out here: practical workshops for learning how to manage epistaxis, access to news media in the HHT, meeting sessions with professionals, speaking groups, theoretical classes, optimizing dissemination of existing practical forms ... As many previous studies, the many difficulties encountered on a daily basis impact the quality of life. This work shows for the first time on a French scale the existence of a statistical link between the severity of phenotypic expression and the presence of difficulties in everyday life. Efforts to better understand the quality of life of these patients are currently being pursued in a study led by the National Reference Center for HHT.

1. Introduction

La maladie de Rendu-Osler (MRO), aussi appelée télangiectasie hémorragique héréditaire (HHT), est une pathologie génétique transmise sur un mode autosomique dominant à pénétrance complète à l'âge de 50 ans [1].

L'implication de 3 gènes a été décelée: *ENG, ACVRL1* et *MADH4*. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation du *Transforming Growth Factor béta* (TGF β) au sein de la cellule endothéliale et les mutations qui les concernent sont à l'origine d'une prolifération endothéliale excessive [1]. Cela se traduit par la présence de télangiectasies cutanéo-muqueuses et de malformations artério-veineuses (MAV) au niveau viscéral (poumons, foie, appareil digestif et système nerveux central), à l'origine d'hémorragies à répétition. Une prise en charge symptomatique et un dépistage des MAV constituent la pierre angulaire du suivi de ces patients. L'arsenal thérapeutique concernant les épistaxis est large (topiques intra-nasaux, chirurgie, photo-coagulation…). La vaso-occlusion artérielle par cathétérisme sélectif ou l'embolisation par voie percutanée des MAV pulmonaires est préconisée dans certains cas. Les patients présentant des atteintes cardiaques et/ou hépatiques sévères peuvent bénéficier d'un traitement par bevacizumab par voie intra-veineuse. Des nombreux traitements systémiques sont actuellement à l'étude [1,2].

A l'instar d'autres pathologies chroniques, au vu de la littérature et d'après les retours des patients suivis en consultation pour une MRO, l'altération de la qualité de vie est une évidence [2,3,4,5,6]. Comme souligné par le plan national maladies rares 2018-2022, l'amélioration de la qualité de vie est un axe primordial de la prise en charge de ces patients. La connaissance de leurs besoins et de leurs attentes est une donnée importante pour mieux appréhender cette question et mettre en place des moyens d'éducation thérapeutique permettant l'obtention d'une amélioration de la qualité de vie.

L'objectif principal était d'étudier les attentes et les besoins des patients porteurs de MRO, suivis dans les services de Médecine interne des centres de compétences d'Angers, Marseille et Nancy.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leurs connaissances à propos de la pathologie et d'identifier les facteurs cliniques retentissant sur leur quotidien.

2. Matériel et méthodes

2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale multicentrique portant sur les patients volontaires pour participer à l'enquête, suivis en consultation de Médecine Interne, au sein des centres d'Angers, Marseille et Nancy entre le 1er juillet 2018 et le 1er mai 2019.
Conformément à la législation française, une autorisation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés a été sollicitée. Les patients ont reçu un formulaire d'information et des explications orales par le praticien en charge de leur suivi quant aux modalités de réalisation de cette étude.

2.2. Déroulement de l'étude

2.2.1. Population étudiée

La participation à l'étude a été proposée à l'ensemble des patients suivis en consultation de Médecine Interne pour une MRO au sein des différents centres pendant la période de l'étude.

2.2.2. Données recueillies

Le questionnaire diffusé aux patients était au préalable élaboré par le biais d'entretiens individuels approfondis à partir d'un échantillon de 6 patients, complétés par une réunion de groupe avec des experts de la pathologie, ce qui permettait d'explorer les représentations et les ressentis des personnes interviewées. La méthodologie s'inspirait du travail réalisé lors de la mise en place des programmes d'éducation thérapeutique élaborés au niveau national pour d'autres maladies héréditaires rares et auxquels avait contribué l'un des auteurs, notamment la maladie de Fabry (programme Filigrane) et les déficits immunitaires héréditaires des adultes (programme DIP-Educ).
Le formulaire comprenait de nombreux items issus des questionnaires SFB-HHT-Q *(Symptom specific questionnaire for quality of life in patients with HHT)* et SF-36 *(Short Form 36)* [3,4,5,6]. Il était composé de cinq parties (cf Annexes):

- Collecte des données démographiques des patients.
- Recueil de l'histoire personnelle de la maladie.
- Evaluation des connaissances vis-à-vis de la MRO.
- Recueil du vécu de la maladie.
- Estimation des attentes et besoins.

La formulation des questions des quatre premières parties menait à des réponses ouvertes.
L'évaluation des attentes en termes d'éducation thérapeutique se faisait au moyen d'une cotation selon les termes « très important, important, peu important » de chaque item proposé.
Le recueil des données a été effectué de manière anonyme à l'aide d'un cahier de recueil papier. Elles ont été ensuite traitées sur feuille de calcul informatisée.

2.2.3. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes ± écart type standard (m ± SD) et les variables qualitatives sont exprimées en fréquence (pourcentage). Pour les variables quantitatives, le t-test de Student a été utilisé lorsque les données avaient une distribution gaussienne et le test de Mann Whitney dans les autres cas. Pour les variables, les tests de Chi 2 et Fisher ont été utilisés selon la taille de l'effectif. Le test de corrélation de Pearson a été employé. Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R 3.3.1 statistical software (http://www.r-project.org).

3. Résultats

Quarante-cinq patients acceptaient de participer à l'étude (n= 11 à Marseille, n= 11 à Nancy et n= 23 à Angers).

3.1. Données démographiques

Parmi les 45 patients, 65% étaient des femmes (tableau 5).

La majorité des personnes interrogées avait plus de 30 ans dont 43% plus de 60 ans, principalement en couple (79%), avec deux enfants ou plus (66%).

Les retraités étaient les plus représentés (34%), suivis des employés (18%) et des professions intermédiaires (11%). Les étudiants (7%) et les agriculteurs (3%) formaient le groupe des catégories professionnelles les moins rencontrées.

3.2. Histoire personnelle de la maladie

L'âge du début du suivi de la MRO était le plus souvent compris entre 30 et 60 ans (52%).

Quatre-vingt-quinze pourcent des patients avaient un apparenté au premier degré touché par la MRO. Soixante-sept pourcent d'entre eux avaient au moins un de leurs deux parents concernés par la maladie et 49% un enfant ou un membre de la fratrie atteint. Quatre pour cent des patients ignoraient la présence d'éventuels cas index dans leur entourage.

Les épistaxis étaient rapportées chez 98% des patients de la cohorte. Les télangiectasies et les malformations artério-veineuses (MAV) étaient respectivement rapportées dans 68% et 50% des cas. La triade épistaxis-télangiectasies-MAV survenait chez 39% des patients. Cinquante pour cent des patients étaient suivis pour des MAV, de localisations hépatiques (66%), pulmonaires (33%) ou cérébrales (4%). Les télangiectasies digestives représentaient 21% des cas.

Sur l'ensemble des 45 patients, 24% déclaraient connaître le type de mutation dont ils étaient porteurs. La mutation du gène *AVCRL1* était décrite chez 40% d'entre eux, celle du gène *ENG* chez 33% des patients et celle de *MADH4* dans 20% des cas.

La majorité des personnes interrogées n'avait jamais été transfusée (70%). La plupart des patients transfusés était des femmes (77%), de plus de 60 ans (61%) et l'avait été une seule fois (46%). Les cas de transfusions itératives étaient moins fréquents avec 16% des patients l'ayant été à plus de trente reprises.

Sur le plan thérapeutique, un traitement par bevacizumab était entrepris chez 11% des patients. Une supplémentation martiale était rapportée dans 14% des cas. L'utilisation de l'acide tranexamique (2%), des bétabloquants (2%) ou le recours à la chirurgie ORL (2%) étaient mentionnés.

Le suivi des patients était assuré par le médecin traitant (60%), le médecin interniste (75%) ou les deux (38%). Le recours à l'hépato-gastro-entérologue (22%), le pneumologue (7%), le neurologue (5%) ou le cardiologue (2%) était moins fréquent.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques, données cliniques et traitements dans la MRO.

	Population globale (N=45)	
	n(N)	**%**
Facteurs socio-économiques		
Tranche d'âge		
- Moins de 20 ans	0 (44)	
- 20-30 ans	5 (44)	12
- 30-60 ans	20 (44)	45
- Plus de 60 ans	19 (44)	43
Sexe		
- Femme	29 (44)	65
Statut professionnel		
- Sans activité	4 (44)	9
- Agriculteurs	1 (44)	3
- Retraités	15 (44)	34
- Employés	8 (44)	18
- Cadres	3 (44)	7
- Professions intermédiaires	5 (44)	11
- Etudiants	3 (44)	7
- Ouvriers	5 (44)	11
- Pas de réponse	1 (44)	2
Nombre d'enfants		
- 0	10 (44)	23
- 1	5 (44)	11
- 2	19 (44)	43
- 3	7 (44)	15
- 4	2 (44)	5
- 5	1 (44)	3
Histoire de la maladie		
Age de début du suivi		
- Moins de 20 ans	5 (44)	11
- 20-30 ans	8 (44)	18
- 30-60 ans	23 (44)	52
- Plus de 60 ans	8 (44)	18

Apparentés atteints (au moins un membre)		
- Fratrie	22 (45)	49
- Parents	30 (45)	67
- Enfants	22 (45)	49
- Grands-parents	3 (45)	7
- Oncles et tantes	5 (45)	11
- Cousins et cousines	5 (45)	11
- Ne sait pas	2 (45)	4
Atteinte clinique		
- Epistaxis	43 (44)	98
- Télangiectasies	30 (44)	68
- MAV	22 (44)	50
- Triade épistaxis/télangiectasies/MAV	17 (44)	39
- MAV hépatiques	16 (24)	66
- MAV pulmonaires	8 (24)	33
- MAV cérébrales	1 (24)	4
- Télangiectasies digestives	5 (24)	21
- MAV hépatiques et pulmonaires	3 (24)	12
- MAV hépatiques et télangiectasies digestives	3 (24)	12
Type de mutation génétique		
- Connaissance de la mutation	10 (42)	24
- Gène *ENG*	3 (10)	33
- Gène *ACVRL 1*	4 (10)	40
- Gène *MADH4*	2 (10)	20
- Autres	1 (10)	10
Transfusions		
- Oui	13 (44)	30
- <20 transfusions	11 (13)	85
- >20 transfusions	1 (13)	8
- >150 transfusions	1 (13)	8
Traitements		
- Bevacizumab	5 (44)	11
- Acide tranexamique	1 (44)	2
- Supplémentation ferrique	6 (44)	14
- Bétabloquants	1 (44)	2
- Chirurgie ORL	1 (44)	2

3.3. Evaluation des connaissances vis-à-vis de la maladie de Rendu-Osler

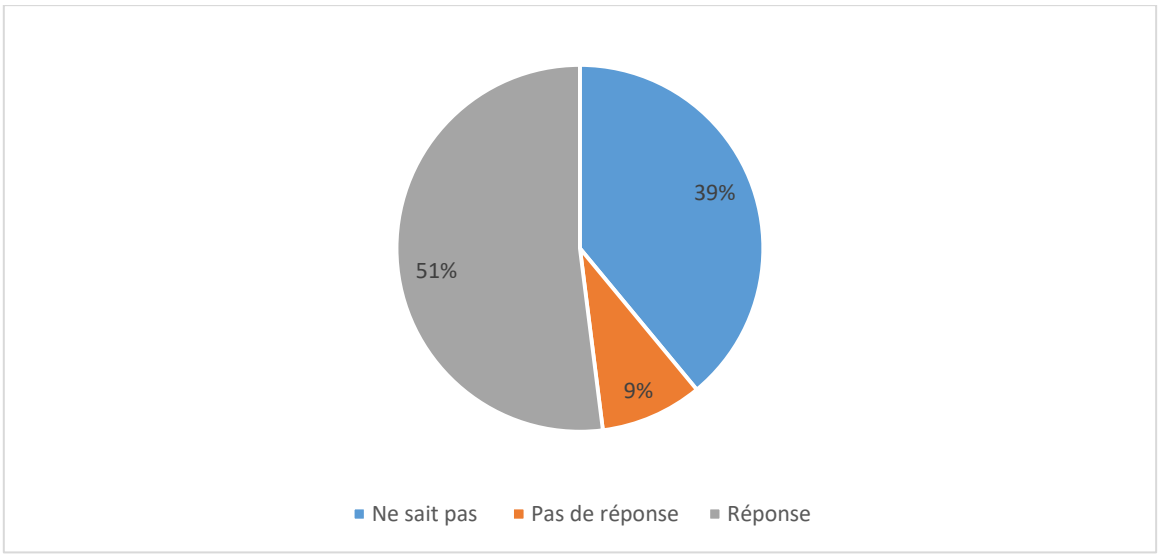
A la question « *connaissez-vous l'origine de cette maladie ?* », 73% des patients évoquaient les termes « *héréditaire* » ou « *génétique* ». Tous la déclaraient *« transmissible »* à leurs enfants. Quatre-vingt-dix-huit pourcent des patients qualifiaient la maladie de *« rare ».*

Lors de l'évaluation des connaissances des signes de la maladie, étaient cités : épistaxis (98%), télangiectasies (36%), MAV (23%), hémorragies digestives (7%). Les réponses concernant l'évolution de la MRO dans le temps étaient variées. L'aggravation des symptômes était relevée par 64% des patients. Cinq pourcent décrivaient une stabilité ou une régression de la maladie sous traitement (2%). L'évolution était lente pour 5% d'entre eux ou variable (7%). Treize pour cent des personnes interrogées ne connaissaient pas l'évolution naturelle de cette pathologie.

La question *« quels sont les traitements de la MRO que vous connaissez ? »* amenait à de nombreuses réponses : supplémentation ferrique (22%), embolisation des MAV (17%), bevacizumab (15%), acide tranexamique (10%), transplantation hépatique (7%), chirurgie ORL (7%), transfusion érythrocytaire (4%), photo coagulation au laser (2%) (figure 4). Trente-neuf pourcent des patients ne connaissaient aucun traitement de la MRO et 9% ne répondaient pas à cette question.

Les patients étaient interrogés à propos des gestes à adopter en cas d'épistaxis. La compression nasale et le méchage étaient respectivement effectués dans 71% et 22% des cas. Venaient ensuite le rinçage nasal au sérum physiologique (4%), l'utilisation d'acide tranexamique (4%), de sprays endonasaux (4%) ou de glace (4%). Sept pourcent des patients ne connaissaient aucun des gestes recommandés en cas d'épistaxis. Quatre-vingt-cinq pourcent des personnes interrogées ne connaissaient pas les précautions à prendre en cas de soins dentaires, l'antibioprophylaxie étant citée dans 15% des réponses.

Quatre-vingt-quatre pourcent des personnes interrogées estimaient avoir un niveau d'information correct sur leur maladie, via leur médecin traitant (51%), leur médecin interniste (66%) ou les associations (12%). Parmi les patients s'estimant peu ou pas informés, 14% exprimaient des difficultés à accéder à de la documentation spécialisée et 28% n'avaient jamais fait les démarches nécessaires. Soixante-dix-huit pourcent des patients ne connaissaient pas les essais thérapeutiques actuellement en cours. Parmi les neufs réponses positives, 33% évoquaient les études concernant le bevacizumab et 11% celles portant sur les bétabloquants.



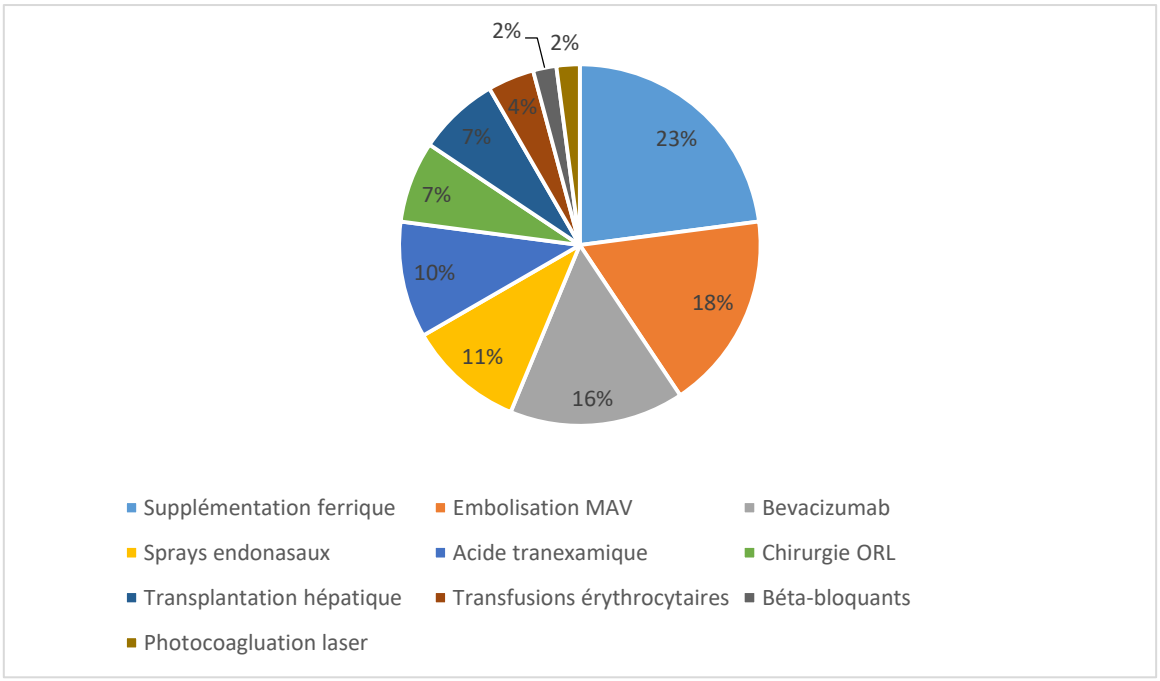


Figure 4 : Evaluation des connaissances des traitements disponibles dans la MRO (en %).

3.4. Vécu de la maladie

Quatre-vingt-six pourcent des patients estimaient être gênés au quotidien par au moins un des symptômes suivants : épistaxis (74%), asthénie (14%), dyspnée (7%), hémorragies digestives (2%). Quatorze pourcent d'entre eux étaient asymptomatiques (figure 5).

Soixante-six pourcent des patients étaient limités par la maladie dans leurs activités. Parmi les difficultés rencontrées, la pratique du sport (9%) et les sorties ou les voyages (7%) devenaient problématiques.

Une majorité de patients (65%) n'exprimait pas de difficultés dans leur vie privée. Celle-ci pouvait être entachée par la survenue d'épistaxis en public (12%) ou dans leur vie intime (2%) et par la limitation des activités du fait de l'asthénie ou de la dyspnée (16%).

A la question « *Avez-vous déjà rencontré des difficultés professionnelles du fait de votre maladie ?* », 49% des patients le déploraient. Des symptômes tels que la dyspnée, l'asthénie ou les épistaxis représentaient un handicap professionnel pour 28% d'entre eux. Quatre pourcent des patients se plaignaient de troubles de la concentration au travail. Des cas de licenciements (2%), de refus d'embauche (2%) et de reconversion ou d'aménagement de poste (4%) étaient décrits. Certains patients étaient freinés dans leur carrière du fait d'arrêts de travail répétés (2%), entraînant des difficultés de projection vis-à-vis de leur avenir professionnel (2%). Si 2% des patients relataient des difficultés d'intégration au sein de leur entreprise, 3% des personnes interrogées soulignaient le soutien de la part de leurs collègues.

Quatre-vingt-neuf pourcent des patients interrogés n'avaient pas de difficultés à échanger à propos de la maladie avec leur entourage. Le mot « *tabou* » était évoqué dans 2% des cas. Cinq pourcent des patients déploraient le manque de reconnaissance de la gravité de la pathologie par la famille.

Un quart des patients ressentait une souffrance psychologique (*stress, anxiété*) en lien avec leur pathologie. Des troubles du sommeil étaient rapportés chez 9% d'entre eux. Le sentiment de culpabilité des parents d'enfants atteints par la maladie était partagé par 5% des patients. La majorité des personnes interrogées (86%) ne souhaitait pas recevoir de soutien psychologique, quand 14 % d'entre eux étaient en cours de suivi ou en demande de prise en charge spécialisée. Des stratégies personnelles d'évitement et de déni étaient consenties dans 4% des cas.

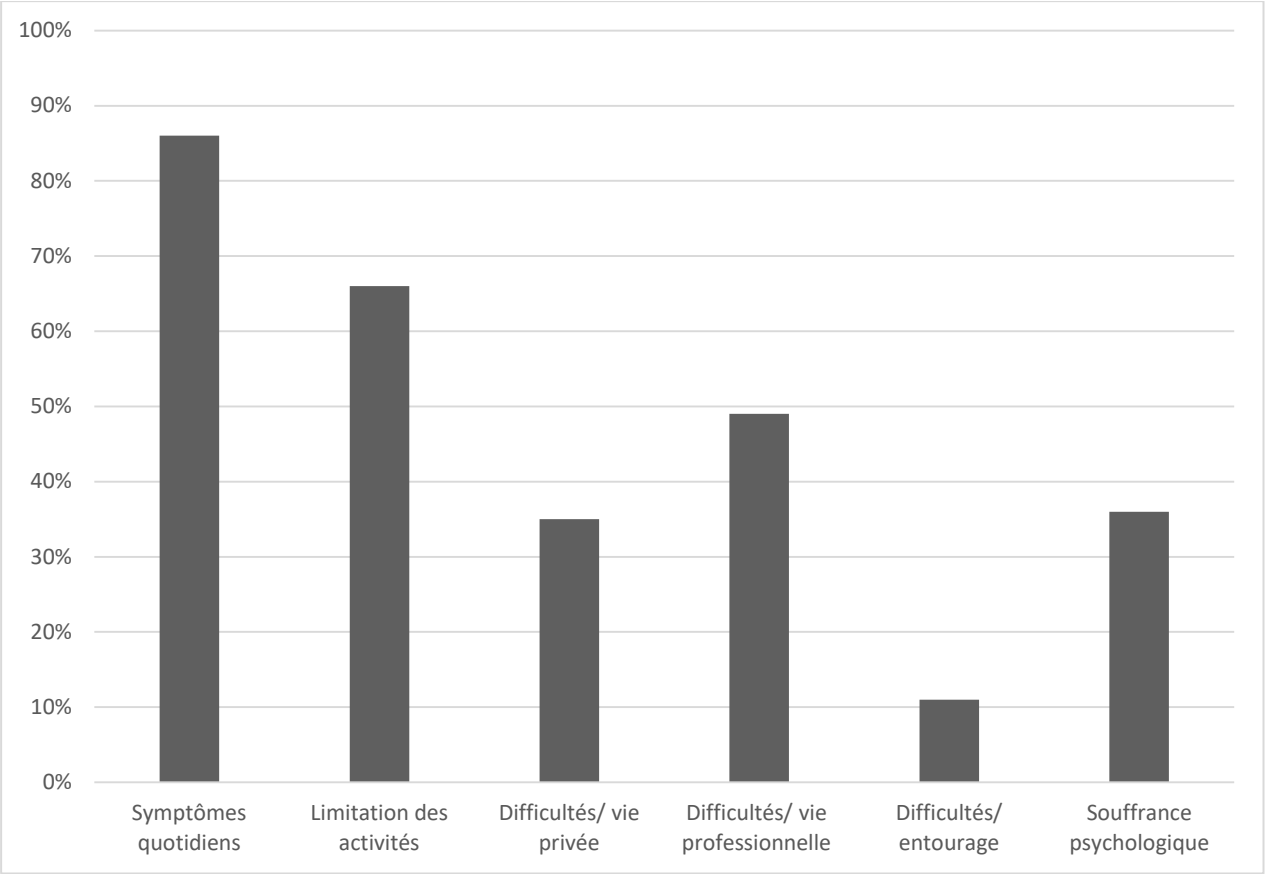


Figure 5 : Évaluation des facteurs retentissant sur la vie quotidienne dans la MRO

Lors des situations d'urgence, 18% des patients ne savaient pas vers quel professionnel se tourner. A contrario, le médecin traitant (32%), le médecin interniste (21%), l'urgentiste (26%) ou l'ORL (8%) étaient plus couramment consultés. En cas de questions à propos de leur maladie, les patients s'adressaient préférentiellement au médecin interniste (66%), au médecin généraliste (51%) ou consultaient les sites Internet (15%) et les associations (12%). A la question *« quelles sont vos relations avec votre médecin généraliste concernant la MRO ? »,* 75% des patients étaient satisfaits et 22% exprimaient des difficultés du fait du manque de connaissances du médecin vis-à-vis de cette pathologie. La même question était posée à propos du médecin spécialiste de la MRO (principalement interniste) en charge de leur suivi : 95% d'entre eux étaient satisfaits de la nature de ces relations et 5% exprimaient des difficultés à obtenir des rendez-vous de consultation.

Les liens entre l'expression phénotypique et le retentissement dans la vie quotidienne étaient étudiés (tableau 6) :

- La triade épistaxis-télangiectasies-MAV était associée à l'expression de difficultés dans la vie privée (OR 6.0 [1.5-23.6], p = 0.01).
- Un lien statistique était établi entre la présence de MAV et d'épistaxis et l'existence de difficultés avec l'entourage vis-à-vis de la pathologie (OR 8.7 [1.1-80.2], p = 0.05).

Tableau 6 : Corrélations entre l'expression phénotypique ou le statut transfusionnel et le retentissement dans la vie quotidienne dans la MRO

	n/N	Odds-ratio et intervalle de confiance 95%	*p-value*
Phénotype épistaxis/MAV/télangiectasies	17/43		
- Limitation des activités	13/26	3.2 [0.8-12.6]	0.08
- Difficultés/vie privée	10/15	**6.0 [1.5-23.6]**	**0.01**
- Difficultés/ travail	9/20	1.5 [0.4-5.2]	0.49
- Difficultés/entourage	2/6	0.7 [0.1-4.5]	0.73
- Souffrance psychologique	9/16	3.0 [0.8-11.1]	0.08
Phénotype épistaxis/télangiectasies	13/43		
- Limitation des activités	6/26	0.4 [0.1-1.6]	0.21
- Difficultés/vie privée	2/15	0.2 [0.1-1.2]	0.09
- Difficultés/ travail	4/20	0.3 [0.1-1.5]	0.17
- Difficultés/entourage	1/6	0.4 [0.1-3.9]	0.44
- Souffrance psychologique	4/16	0.6 [0.1-2.6]	0.56
Phénotype épistaxis seules	9/43		
- Limitation des activités	5/26	0.7 [0.1-3.4]	0.73
- Difficultés/vie privée	2/15	0.4 [0.1-2.5]	0.37
- Difficultés/ travail	6/20	2.8 [0.6-13.3]	0.18
- Difficultés/entourage	1/6	0.9 [0.1-9.8]	0.97
- Souffrance psychologique	1/16	0.5 [0.1-4.7]	0.52
Phénotype épistaxis/MAV	4/43		
- Limitation des activités	2/26	0.6 [0.1-4.9]	0.61
- Difficultés/vie privée	1/15	0.5 [0.1-6.2]	0.65
- Difficultés/ travail	1/20	0.3 [0.1-3.3]	0.33
- Difficultés/entourage	2/6	**8.7 [1.1-80.2]**	**0.05**
- Souffrance psychologique	2/16	1.7 [0.2-14.1]	0.50
Patients transfusés	13/44		
- Limitation des activités	10/24	4[0.9-17.6]	0.06
- Difficultés/vie privée	4/13	1.1 [0.2-4.4]	0.91
- Difficultés/ travail	5/18	0.8 [0.2-3.2]	0.83
- Difficultés/entourage	3/5	4.3 [0.6-24.9]	0.13
- Souffrance psychologique	5/15	1.3 [0.3-5.1]	0.69

3.5. Attentes, besoins et perspectives

Quarante-sept pourcent des patients étaient très intéressés (item « *très important* ») par le développement d'un site internet dédié à la MRO, ses complications et son évolution. Ce sujet était décrit comme « *important* » par 40% des patients (figures 6, 7, 8).

La moitié des personnes interrogées (49%) se disait intéressée par la tenue de sessions de formation dédiées aux patients.

Une majorité d'entre eux estimait « *très important* » (57%) ou « *important* » (40%) le fait d'être informé des avancées thérapeutiques à travers des newsletters.

La diffusion de fiches pratiques vis-à-vis de la conduite à tenir en cas d'épistaxis abondantes intéressait fortement les patients (« *très important* ») (74%).

Quarante-neuf et quarante-six pourcent des patients estimaient « *très importante* » et *« importante »* la mise en place de fiches concernant la prévention des situations à risque (soins dentaires, grossesse…).

L'apprentissage de la gestion des traitements constituait une question « *importante* » pour 66% des patients.

La tenue de sessions de formation visant à la fois à faciliter la communication des patients à propos de la maladie et la formation de leur entourage n'était pas considérée comme primordiale *(« peu importante* ») par 43% des personnes interrogées.

La facilitation des échanges avec les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la MRO était une question prépondérante (« *très importante* ») pour 50% des patients et « *importante* » pour 47% d'entre eux.

La question de la facilitation du dépistage familial concernait 71% et 21% des patients (respectivement « *très importante* » et « *importante* »).

La prise en charge esthétique était considérée comme « *très importante* » par un tiers des patients (32%).

Cinquante-deux pourcent des personnes interrogées ne souhaitaient pas de suivi psychologique (« *peu important* ») tandis que 24% estimaient cet axe de soins comme essentiel (« *très important* ») dans la prise en charge.

Une meilleure reconnaissance des droits sur les plans sociaux et professionnels était plébiscitée par 85% des patients, 36% jugeant la question « *très importante* » et 49% « *importante* ».

L'organisation de rencontres et de groupes de parole était considérée comme « *importante* » par 34% d'entre eux.

Un accompagnement pour une reconversion professionnelle était jugé « *très important* » par 35% des patients.

La majorité des patients (80%) souhaitait une facilitation des démarches administratives à travers des sessions de formation.

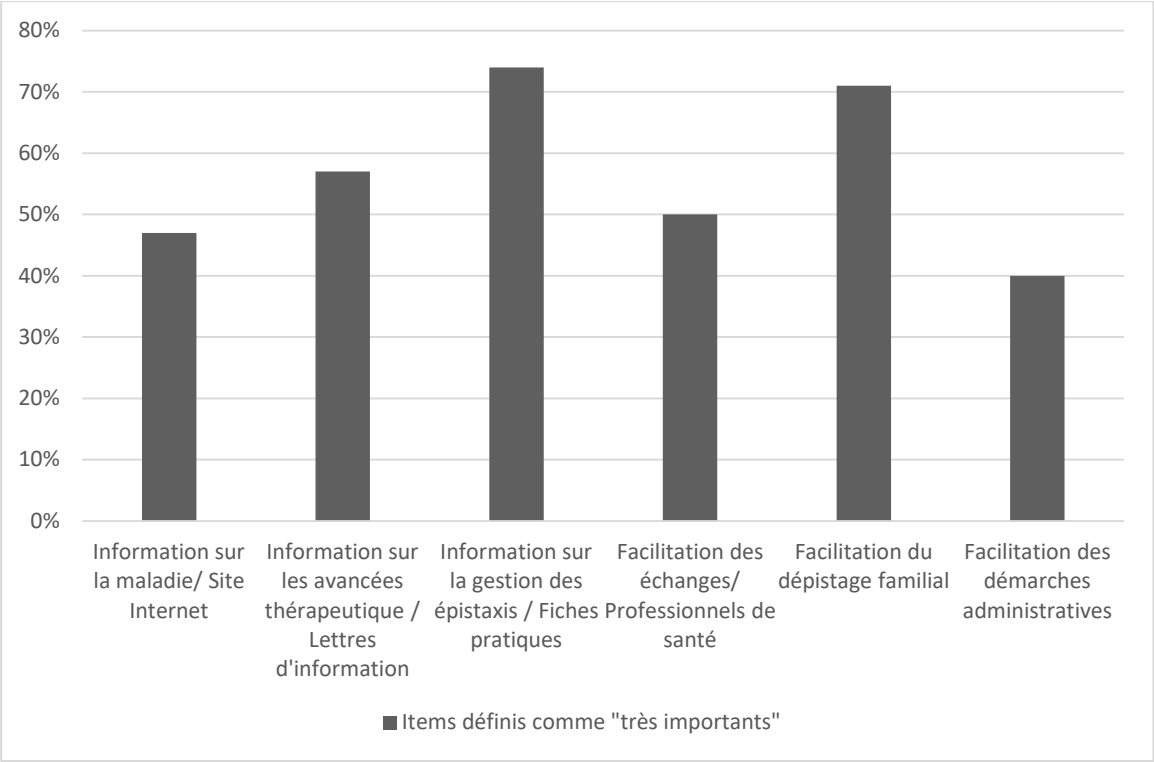


Figure 6 : Evaluation des attentes/besoins dans la MRO.
Items majoritairement définis comme "*très importants*"

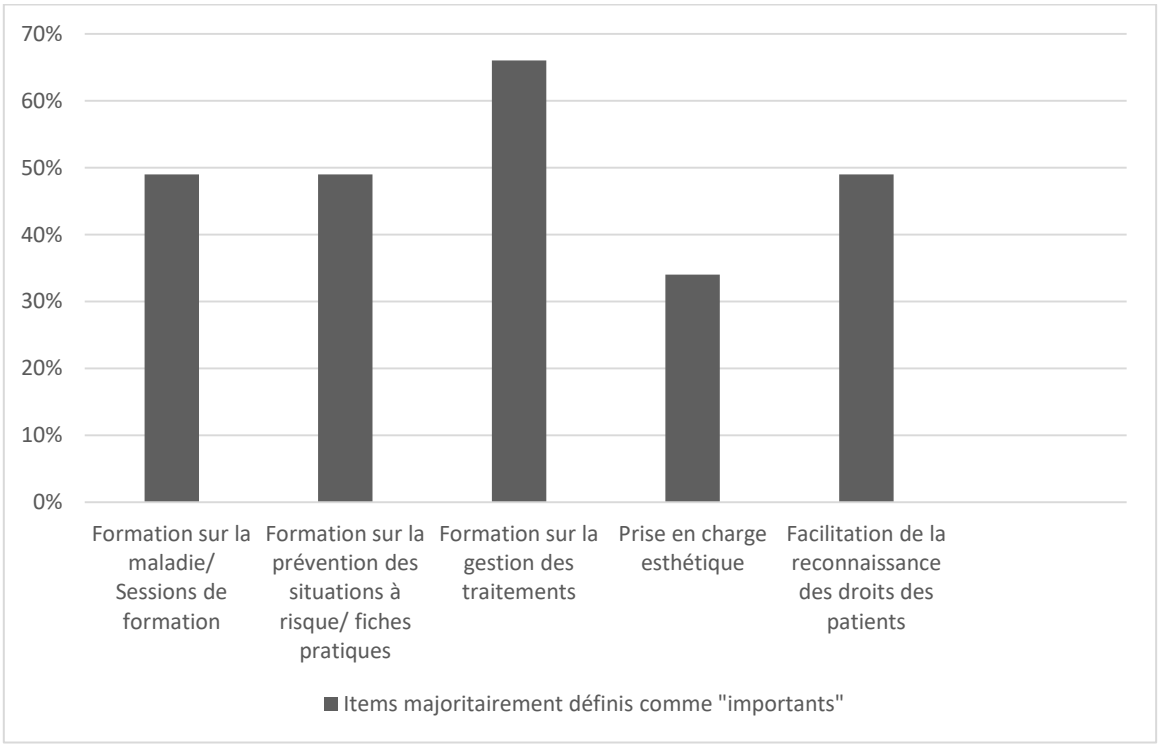


Figure 7 : Evaluation des attentes/besoins dans la MRO.
Items majoritairement définis comme "*importants*".

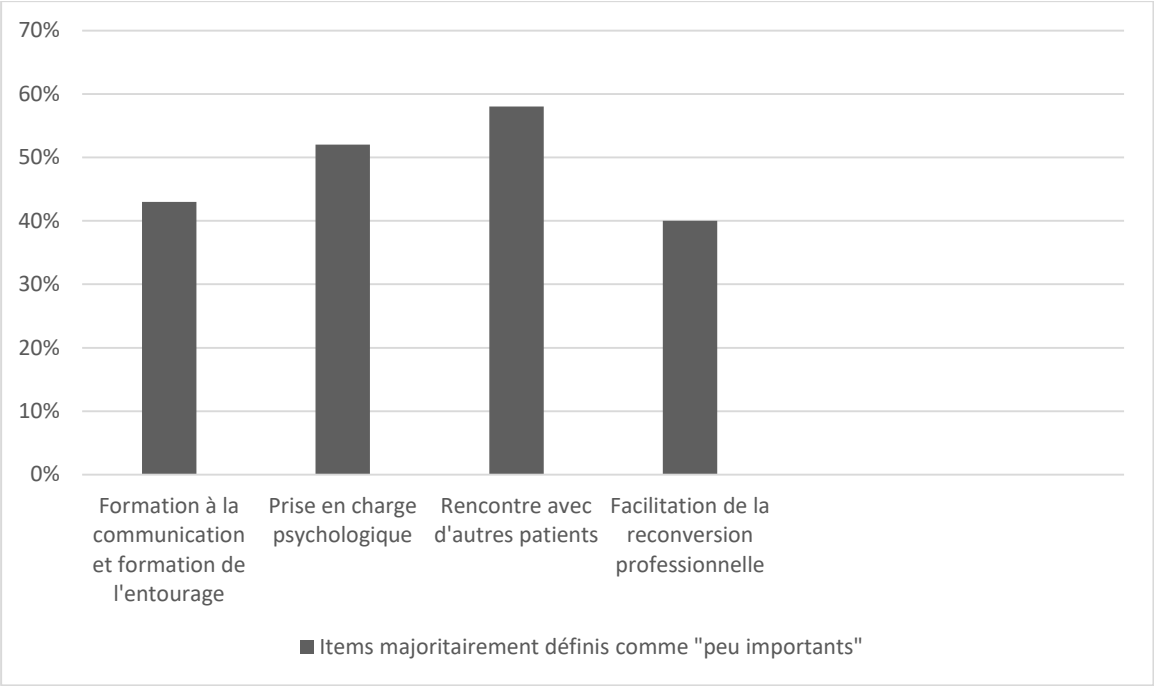


Figure 8 : Evaluation des attentes/besoins dans la MRO.
Items majoritairement définis comme "*peu importants*".

4. Discussion

La MRO est une pathologie rare et nonobstant une littérature riche à son propos, les travaux concernant l'impact de la maladie sur la vie quotidienne portent sur de faibles effectifs [3,4,5,6]. L'ensemble des patients ayant participé à l'étude émane de centres experts permettant de garantir la véracité du diagnostic de MRO. Les caractéristiques démographiques des patients, la sévérité de l'expression phénotypique, le statut mutationnel et la prise en charge thérapeutique ne différent pas des données de la littérature [5,6,8,9].

L'évaluation des connaissances des patients à propos de leur maladie est peu étudiée. Si les notions théoriques sont majoritairement acquises (origine génétique et héréditaire connue dans 100% des cas, connaissance de l'existence des MAV par 77% des patients), les compétences pratiques demeurent plus disparates. Une majorité (74%) des patients souffre quotidiennement d'épistaxis mais les deux tiers ne connaissent pas les méthodes de méchage nasal. Or, une récente étude montre que la pratique de l'auto tamponnement nasal améliore les scores de qualités de vie [10]. Si 85% des personnes interrogées ne sont pas sensibilisées à l'antibioprophylaxie avant la réalisation de soins dentaires, 57% des porteurs de MAVP la maîtrisent. Des représentations sans fondement scientifique ou des idées reçues sont relevées dans plusieurs questionnaires (gestion atypique des épistaxis, survenue inévitable des MAV cérébrales…). Moins d'un quart des patients connait son statut mutationnel et l'expression phénotypique attendue, or des travaux ont montré l'existence d'une corrélation entre le profil génétique et la sévérité de l'altération de la qualité de vie [11]. Vingt-huit pourcent des patients reconnaissent ne jamais avoir entrepris les démarches nécessaires pour se documenter à propos de leur maladie. Cependant, il existe des sites accessibles contenant des informations fiables, notamment celui émanant du centre de référence et soutenu par la filière FAVA-Multi (www.rendu-osler.fr) ou celui de l'association AMRO (www.amro-hht-france.org). Malgré ces données préoccupantes, 84% d'entre eux s'estiment correctement informés. L'absence de traitement curatif peut expliquer un relatif désintérêt pour la maladie, même si d'authentiques réactions de déni sont consenties. Une diffusion plus large des fiches pratiques rédigées par le centre de référence et les acteurs de la filière FAVA-Multi est à envisager [1].

Malgré l'absence de questionnaires de qualité de vie validés à l'échelle internationale dans la MRO et à la manière de précédents travaux utilisant les questionnaires SFB-HHT-Q (*Symptom specific questionnaire for quality of life in patients with HHT*) ou SF-36 (*Short Form 36*), nous obtenons les mêmes résultats : la présence d'épistaxis est responsable d'une limitation des activités quotidiennes, de difficultés dans la vie privée et professionnelle et participe à l'altération de la qualité de vie [3,4,5,6]. Cette étude est la première à l'échelle française à montrer l'existence d'un lien fort entre la sévérité de l'atteinte phénotypique et l'existence de difficultés au quotidien. Ainsi, la triade épistaxis-MAV-télangiectasies apparaît clairement comme un facteur de risque majeur de difficultés dans la vie privée. Notre travail rapporte une association statistiquement significative entre le phénotype associant MAV et épistaxis et l'existence de difficultés avec l'entourage. La triade épistaxis-MAV-télangiectasies semble liée à une limitation des activités mais nos résultats ne sont pas strictement validés sur le plan statistique, probablement du fait de nos faibles effectifs. De même, un lien se dessine

entre la présence d'épistaxis isolées et l'expression de difficultés professionnelles. Enfin, le recours aux transfusions tend à impacter directement les activités du quotidien. Le phénotype épistaxis-MAV-télangiectasies est fortement lié à l'expression d'une souffrance psychologique en dépit d'un léger défaut de pertinence statistique de nos résultats. Cependant, la famille semble constituer un facteur protecteur dans la perception de la maladie chez ces patients.

Ce travail met en exergue les attentes et besoins des patients, que l'on peut classer en deux parties :
- Des désirs d'acquisition ou de renforcement des compétences dites « d'auto-soins », telles que définies précédemment [12]. En effet, la question portant sur la formation quant à la maladie et à ses complications est jugée « *très importante* » par 47% des patients, tout comme le suivi des avancées thérapeutiques (57%), la prévention des complications (49%), la gestion des traitements (66%) ou l'apprentissage des gestes en cas d'épistaxis (74%).
- Des souhaits d'acquisition ou de renforcement des compétences dites « d'adaptation » sont clairement exprimés. Il s'agit là de thèmes tels que la facilitation des échanges avec les professionnels (50%), la formation à la communication vis-à-vis de la maladie (43%), la prise en charge psychologique (52%) ou esthétique (34%), ainsi que la rencontre avec d'autres patients (42%).
La poursuite du développement d'un programme d'éducation thérapeutique et sa formalisation permettant de couvrir l'ensemble des thématiques ici identifiées à travers des cours théoriques, des sessions de rencontre, des ateliers pratiques et l'accès à des médias relatant l'actualité dans la MRO est une nécessité. L'acquisition ou le renforcement de ces compétences fait intervenir de nombreux acteurs des milieux médicaux, sociaux et professionnels dont la coordination et l'identification des rôles propres à chacun constituent des éléments clefs de la prise en charge [1,12].

Le questionnaire laisse place aux commentaires libres, choisis par un tiers des participants. Ces espaces d'expression donnent lieu à quatre types de réflexions, concernant :

- La souffrance psychologique induite par la maladie.
La banalisation des épistaxis, considérées comme bénignes, peut rendre difficile la compréhension de la pathologie par l'entourage [13, 14,15]. Un sentiment de honte, avec l'emploi du mot « *tabou* » empêche parfois la divulgation du diagnostic auprès des proches. Des craintes sans fondement existent (transmission du virus de l'immunodéficience humaine, etc…) [14]. Le caractère visible des épistaxis est à l'origine d'une stigmatisation socio-professionnelle [14,15]. L'imprévisibilité des épisodes hémorragiques est fréquemment mentionnée [14]. La non-connaissance par le médecin traitant de la MRO est une autre source de souffrance pour 3% des patients interrogés.

- Le désir d'approfondissement des connaissances.
En effet, les patients expriment leur volonté de développer leurs connaissances à propos : de la physiopathologie de leur maladie (9%), des nouveaux traitements (9%), des conditions de dépistage familial (2%), de l'adaptation du mode de vie face à la maladie (2%) et de l'état des connaissances de la MRO chez les personnes âgées (2%).

- La formulation d'espoirs et d'attentes.
Ces remarques concernent les espoirs vis-à-vis du développement de nouvelles thérapies (7%), les attentes de simplification de certaines démarches administratives (durée de validité des ordonnances, prises de rendez-vous…) (2%) et le souhait de clarification du rôle de chaque interlocuteur notamment pour les questions de gestion des urgences (2%).
- L'expression de l'adhésion au projet.
Cela se traduit par des éloges exprimés par 2% des patients quant à la qualité du suivi médical et un certain enthousiasme à propos de l'élaboration en cours d'un programme d'éducation thérapeutique (2%).

Malgré un nombre important de sujets inclus pour une étude portant sur une maladie rare, ce travail présente des limites. L'absence de questionnaires de qualité de vie dédiés à la MRO et validés par la communauté scientifique affaiblit la reproductibilité de ce travail. Il existe des probables biais de déclaration ou de mémorisation inhérents à ce genre d'étude (type de MAV, statut mutationnel, histoire thérapeutique…). Les conditions de réponse aux questionnaires peuvent ne pas être optimales (salle d'attente, temps imparti par la durée des consultations…). Les sujets en rupture de suivi ne sont pas interrogés, constituant un potentiel biais de recrutement. Un biais d'auto-sélection est possible en cas de refus de participation à l'étude pour différents phénomènes (absence de traitement curatif à l'heure actuelle, conflit avec l'équipe soignante…). Le ratio entre le nombre de questionnaires proposés et ceux effectivement remplis n'est pas connu. Les questions posées dans cette enquête sont volontairement ouvertes. Or les réponses constatées sont parfois formulées de façon binaire (oui/non), rendant le propos moins enrichissant. La formulation ouverte de ces questions peut amener à un biais de subjectivité de l'enquêteur, qui se doit de rassembler la grande diversité des réponses en items parfois réducteurs. Cet aspect sera en partie effacé lors d'un complément d'étude, dans lequel l'exploitation des verbatim des patients se fera via un logiciel spécialisé dans l'analyse qualitative de texte (logiciel Sphinx ®). Neuf pourcent des réponses (n= 390 réponses réparties sur les 42 items) ne sont pas renseignées. Ce biais des « non-répondeurs» est particulièrement présent dans les questions portant sur la nature de la relation avec le médecin traitant (20%) probablement par volonté de discrétion de la part des patients.

Nous pouvons avancer qu'il existe un manque de sensibilisation et de formation des équipes médicales pour l'évaluation et la prise en charge des questions de qualité de vie. De nombreuses échelles d'appréciation de la qualité de vie existent, souvent généralistes et présentant l'inconvénient de ne pas prendre en compte les particularités de chaque maladie. Les efforts pour appréhender au mieux la qualité de vie de ces patients se poursuivent actuellement dans une étude pilotée par le centre national de référence de la MRO, avec pour objectif d'élaborer et de valider un outil de mesure de la qualité de vie adapté spécifiquement à la maladie [7].

5. Conclusion

Cette étude s'est déroulée au moyen de questionnaires remis lors des consultations de suivi de MRO. Elle a permis d'appréhender les attentes et les besoins des patients, d'étudier leurs connaissances à propos de la maladie et d'en évaluer le retentissement dans plusieurs domaines de la vie courante. Les compétences pratiques et théoriques parfois lacunaires soulignent la présence d'importants besoins éducatifs et la nécessité de création d'un programme d'éducation thérapeutique. Les contours thématiques d'un tel programme sont ici clairement posés : ateliers pratiques pour l'apprentissage de la gestion des épistaxis, accès aux médias relatant l'actualité de la MRO, sessions de rencontres avec les professionnels, groupes de parole, cours théoriques, optimisation de la diffusion des fiches pratiques… Comme le laissaient présager plusieurs études, les nombreuses difficultés rencontrées au quotidien impactent la qualité de vie. Ce travail montre pour la première fois à l'échelle française l'existence d'un lien statistique entre la sévérité de l'expression phénotypique et la présence de difficultés au quotidien.

L'ensemble de ces résultats pourrait constituer une base à l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique.

6. Bibliographie

1 : PNDS de la maladie de Rendu-Osler 2017: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/maladie_de_rendu-osler_-_pnds.pdf

2: Executive summary of the 12th HHT international scientific conference: Andrejecsk, J. W., Hosman, A. E., Botella, L. M., Shovlin, C. L., Arthur, H. M., Dupuis-Girod, S., ... & Post, M. C. (2017). Executive summary of the 12th HHT international scientific conference. Angiogenesis, 1-13.

3 : Geisthoff, U. W., Heckmann, K., D'amelio, R., Grünewald, S., Knöbber, D., Falkai, P., & König, J. (2007). Health-related quality of life in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 136, 726-e1.

4: Pasculli, G., Resta, F., Guastamacchia, E., Suppressa, P., & Sabbà, C. (2004). Health-related quality of life in a rare disease: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu–Osler–Weber Disease. Quality of Life Research, 13, 1715-1723.

5: Dheyauldeen, S. (2014). Hereditary hemorrhagic telangiectasia associated epistaxis in the Norwegian population. Severity, impact on the quality of life and new treatment modality.

6 : Zarrabeitia, R., Fariñas-Álvarez, C., Santibáñez, M., Señaris, B., Fontalba, A., Botella, L. M., & Parra, J. A. (2017). Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Health and quality of life outcomes*, *15*(1), 19.

7: Development of a Quality of Life Measurement Scale in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) Disease. (ELECT-RO). Etude en cours de publication (2021).

8: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia: Faughnan, M. E., Palda, V. A., Garcia-Tsao, G., Geisthoff, U. W., McDonald, J., Proctor, D. D., ... & Cottin, V. (2011). Journal of medical genetics, jmg-2009.

9: Donaldson, J. W., McKeever, T. M., Hall, I. P., Hubbard, R. B., & Fogarty, A. W. (2014). The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. Thorax, 69, 161-167.

10 : Droege, F., Lueb, C., Thangavelu, K., Stuck, B. A., Lang, S., & Geisthoff, U. (2019). Nasal self-packing for epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia increases quality of life. *Rhinology*, *57*(3), 231-239.

11 : Pfister, M., Zalaman, I. M., Blumenstock, G., Mauz, P. S., & Baumann, I. (2009). Impact of genotype and mutation type on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta oto-laryngologica*, *129*(8), 862-866.

12: HAS Recommandations Education thérapeutique du patient 2007 : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

13 : Geerts, L., Fantini-Hauwel, C., Brugallé, E., Boute, O., Frénois, F., Defrance, L., ... & Antoine, P. (2017). The subjective experience of patients diagnosed with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a qualitative study. *Journal of genetic counseling*, *26*, 612-619.

14 : Higa, L. A., McDonald, J., Himes, D. O., & Rothwell, E. (2016). Life experiences of individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia and disclosing outside the family: a qualitative analysis. *Journal of community genetics*, *7*, 81-89.

15 : Sexton, A., Gargan, B., Taylor, J., Bogwitz, M., & Winship, I. (2019). Living with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: stigma, coping with unpredictable symptoms, and self-advocacy. *Psychology & health*, 1-20.

TROISIÈME PARTIE : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les travaux concernant la qualité de vie et l'éducation thérapeutique dédiés à la MRO se multiplient depuis une dizaine d'années [88,89,90,91].

L'appréhension des attentes et des besoins des patients, l'étude de leurs connaissances à propos de la maladie et l'appréciation de son retentissement dans plusieurs domaines de la vie courante ont fait l'objet de ce travail. Ces champs d'exploration constituent une base solide en vue de l'établissement d'un programme d'éducation thérapeutique et d'une échelle de qualité de vie [87].

Les attentes et les besoins exprimés par les patients sont variés. Il en ressort une volonté de perfectionnement des deux grands pôles de compétences, dits « d'auto-soins » et « d'adaptation ». Cette étude a permis de formaliser ces notions théoriques en pistes de travail concrètes : ateliers pratiques pour l'apprentissage de la gestion des épistaxis, accès aux médias relatant l'actualité de la MRO, sessions de rencontres avec les professionnels, groupes de parole, cours théoriques, optimisation de la diffusion des fiches pratiques… Une étude récemment publiée illustre l'efficacité de ces mesures en montrant que la responsabilisation du patient dans la prise en charge de ses épistaxis permet d'améliorer les scores de qualité de vie [92]. Les patients ont régulièrement fait part du flou quant à la fonction de leurs différents interlocuteurs. La coordination et l'identification des rôles propres à chaque acteur des milieux médicaux, sociaux et professionnels constituent des éléments clefs de la prise en charge et doivent faire partie intégrante du programme d'éducation thérapeutique.

Dans la même veine, les lacunes mises en évidence lors de l'évaluation des connaissances illustrent aussi la présence d'importants besoins éducatifs et vont dans le sens de la nécessité du développement d'un programme d'éducation thérapeutique.

Malgré des canaux d'information fiables et facilement accessibles, plus d'un quart des patients reconnaissent ne jamais avoir entrepris les démarches nécessaires pour se documenter à propos de leur maladie. De façon paradoxale, une majorité d'entre eux s'estiment correctement informés. L'absence de traitement curatif peut expliquer un relatif désintérêt pour la maladie, même si d'authentiques réactions de déni sont consenties. Une optimisation de la diffusion des médias d'information (sites, fiches…) dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique pourrait aider à renforcer l'implication des patients dans la prise en charge de leur pathologie.

L'existence d'un lien fort entre la sévérité de l'atteinte phénotypique et l'existence de difficultés au quotidien doit rendre le clinicien particulièrement attentif à l'évaluation régulière des paramètres de qualité de vie chez chacun de ses patients. Les efforts pour appréhender au mieux la qualité de vie se poursuivent actuellement dans une étude pilotée par le centre national de référence de la MRO [93].

BIBLIOGRAPHIE

1: Dakeishi, M., Shioya, T., Wada, Y., Shindo, T., Otaka, K., Manabe, M., ... & Koizumi, A. (2002). Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. Human mutation, 19, 140-148.

2: Bideau, A., Plauchu, H., Brunet, G., & Robert, J. M. (1989). Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. Population English Selection No. 1, 3-22

3: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia: Faughnan, M. E., Palda, V. A., Garcia-Tsao, G., Geisthoff, U. W., McDonald, J., Proctor, D. D., ... & Cottin, V. (2011). Journal of medical genetics, jmg-2009.

4: Donaldson, J. W., McKeever, T. M., Hall, I. P., Hubbard, R. B., & Fogarty, A. W. (2014). The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. Thorax, 69, 161-167.

5: McDonald, J., Wooderchak-Donahue, W., Webb, C. V., Whitehead, K., Stevenson, D. A., & Bayrak-Toydemir, P. (2015). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. Frontiers in genetics, 6.

6: McAllister, K., Grogg, K., Johnson, D., Gallione, C., Baldwin, P., Jackson, C., ... & McCormick, J. (1994). Endoglin, a TGF-β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nature genetics, 8, 345-351.

7: Damjanovich, K., Langa, C., Blanco, F. J., McDonald, J., Botella, L. M., Bernabeu, C., ... & Bayrak-Toydemir, P. (2011). 5'UTR mutations of ENG cause hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet journal of rare diseases, 6, 85.

8: Johnson, D. W., Berg, J. N., Baldwin, M. A., Gallione, C. J., Marondel, I., Yoon, S. J., ... & Guttmacher, A. E. (1996). Mutations in the activin receptor–like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. Nature genetics, 13, 189-195.

9: Gallione, C. J., Repetto, G. M., Legius, E., Rustgi, A. K., Schelley, S. L., Tejpar, S., ... & Marchuk, D. A. (2004). A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). The Lancet, 363, 852-859

10: Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC (2016) Thoracic aorta dilation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia due to SMAD4 gene mutation. Am J Med Genet A 170:811–812

11: Cole, S. G., Begbie, M. E., Wallace, G. M. F., & Shovlin, C. L. (2005). A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. Journal of medical genetics, 42, 577-582. ,

12: Bayrak-Toydemir, P., McDonald, J., Akarsu, N., Toydemir, R. M., Calderon, F., Tuncali, T., ... & Mao, R. (2006). A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. American journal of medical genetics Part A, 140(, 2155-2162.

13: Wooderchak-Donahue, W. L., McDonald, J., O'Fallon, B., Upton, P. D., Li, W., Roman, B. L., ... & Morrell, N. W. (2013). BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The American Journal of Human Genetics, 93, 530-537.

14: Dupuis-Girod, S., Cottin, V., & Shovlin, C. L. (2017). The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Respiration, 94, 315-330.

15: Benzinou, M., Clermont, F. F., Letteboer, T. G., Kim, J. H., Espejel, S., Harradine, K. A., ... & Higgins, M. N. (2012). Mouse and human strategies identify PTPN14 as a modifier of angiogenesis and hereditary haemorrhagic telangiectasia. Nature communications, 3, 616.

16: Kawasaki, K., Freimuth, J., Meyer, D. S., Lee, M. M., Tochimoto-Okamoto, A., Benzinou, M., ... & van Amstel, J. K. P. (2014). Genetic variants of Adam17 differentially regulate TGFβ signaling to modify vascular pathology in mice and humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111, 7723-7728.

17 : Hata, A., & Lagna, G. (2019). Deregulation of Drosha in the pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Current opinion in hematology, 26, 161.

18: Kwaan, H. C., & Silverman, S. (1973). Fibrinolytic activity in lesions of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Archives of dermatology, 107, 571-573.

19: Lamouille, S., Mallet, C., Feige, J. J., & Bailly, S. (2002). Activin receptor–like kinase 1 is implicated in the maturation phase of angiogenesis. Blood, 100, 4495-4501.

20 : Crist, A. M., Zhou, X., Garai, J., Lee, A. R., Thoele, J., Ullmer, C., ... & Meadows, S. M. (2019). Angiopoietin-2 Inhibition Rescues Arteriovenous Malformation in a Smad4 Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Mouse Model. Circulation.

21: Executive summary of the 12th HHT international scientific conference: Andrejecsk, J. W., Hosman, A. E., Botella, L. M., Shovlin, C. L., Arthur, H. M., Dupuis-Girod, S., ... & Post, M. C. (2017). Executive summary of the 12th HHT international scientific conference. Angiogenesis, 1-13.

22: Letteboer, T. G., Mager, J. J., Snijder, R. J., Koeleman, B. P., Lindhout, D., Van Amstel, J. P., & Westermann, C. J. J. (2006). Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Journal of medical genetics, 43, 371-377

23: Sabbà, C., Pasculli, G., Lenato, G. M., Suppressa, P., Lastella, P., Memeo, M., ... & Guanti, G. (2007). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 5, 1149-1157

24: Bourdeau, A., Faughnan, M. E., McDonald, M. L., Paterson, A. D., Wanless, I. R., & Letarte, M. (2001). Potential role of modifier genes influencing transforming growth factor-β1 levels in the development of vascular defects in endoglin heterozygous mice with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The American journal of pathology, 158, 2011-2020.

25: Shovlin, C. L., Guttmacher, A. E., Buscarini, E., Faughnan, M. E., Hyland, R. H., Westermann, C. J., ... & Plauchu, H. (2000). Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic

telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). American Journal of Medical Genetics Part A, 91, 66-67.

26: Plauchu, H., Chadarévian, D., Bideau, A., & Robert, J. M. (1989). Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. American Journal of Medical Genetics Part A, 32, 291-297

27: Porteous, M. E., Burn, J., & Proctor, S. J. (1992). Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. Journal of medical genetics, 29, 527-530.

28: Aassar, O. S., Friedman, C. M., & White, R. I. (1991). The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. The Laryngoscope, 101, 977-980.

29: Hoag, J. B., Terry, P., Mitchell, S., Reh, D., & Merlo, C. A. (2010). An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. The Laryngoscope, 120, 838-843.

30: Folz, B. J., Wollstein, A. C., Lippert, B. M., & Werner, J. A. (2005). Morphology and distribution of nasal telangiectasia in HHT-patients with epistaxis. American journal of rhinology, 19, 65-70.

31: Lacombe, P., Lacout, A., Marcy, P. Y., Binsse, S., Sellier, J., Bensalah, M., ... & Lesur, G. (2013). Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview. Diagnostic and interventional imaging, 94, 835-848.

32: Gossage, J. R., & Kanj, G. (1998). Pulmonary arteriovenous malformations: a state of the art review. American journal of respiratory and critical care medicine, 158, 643-661.

33: Cottin, V., Plauchu, H., Bayle, J. Y., Barthelet, M., Revel, D., & Cordier, J. F. (2004). Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. American journal of respiratory and critical care medicine, 169, 994-1000.

34: Shovlin, C. L., & Letarte, M. (1999). Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. Thorax, 54, 714-729.

35: Shovlin, C. L., Condliffe, R., Donaldson, J. W., Kiely, D. G., & Wort, S. J. (2017). British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. Thorax, 72, 1154-1163.

36: Shovlin, C., Jackson, J., Bamford, K., Jenkins, H., Benjamin, A., Ramadan, H., & Kulinskaya, E. (2007). Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in HHT. Thorax.

37: Shovlin, C. L., Chamali, B., Santhirapala, V., Livesey, J. A., Angus, G., Manning, R., ... & Jackson, J. E. (2014). Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. PLoS One, 9, e88812.

38: van Gent MW, Post MC, Luermans JG, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. Eur Respir J 2009;33:85—91.

39: Remy, J., Remy-Jardin, M., Giraud, F., & Wattinne, L. (1994). Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: clinical utility of three-dimensional helical CT. Radiology, 191, 657-664.

40: Schneider, G., Uder, M., Koehler, M., Kirchin, M. A., Massmann, A., Buecker, A., & Geisthoff, U. (2008). MR angiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. American Journal of Roentgenology, 190, 892-901.

41: PNDS de la maladie de Rendu-Osler 2017: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/maladie_de_rendu-osler_-_pnds.pdf

42: Lacombe, P., Lagrange, C., Beauchet, A., El Hajjam, M., Chinet, T., & Pelage, J. P. (2009). Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: long-term results of embolization according to the extent of lung involvement. CHEST Journal, 135, 1031-1037.

43: Trembath, R. C., Thomson, J. R., Machado, R. D., Morgan, N. V., Atkinson, C., Winship, I., ... & Nichols, W. C. (2001). Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. New England Journal of Medicine, 345, 325-334.

44: Faughnan, M. E., Lui, Y. W., Wirth, J. A., Pugash, R. A., Redelmeier, D. A., Hyland, R. H., & White, R. I. (2000). Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. CHEST Journal, 117, 31-38.

45: Buscarini, E., Plauchu, H., Garcia Tsao, G., White, R. I., Sabbà, C., Miller, F., ... & Perna, A. (2006). Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. Liver International, 26, 1040-1046.

46: Garcia-Tsao, G., Korzenik, J. R., Young, L., Henderson, K. J., Jain, D., Byrd, B., ... & White Jr, R. I. (2000). Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. New England Journal of Medicine, 343, 931-936.

47: Buscarini, E., Danesino, C., Plauchu, H., De Fazio, C., Olivieri, C., Brambilla, G., ... & Pagella, F. (2004). High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ultrasound in medicine & biology, 30, 1089-1097

48: Brinjikji, W., Iyer, V. N., Wood, C. P., & Lanzino, G. (2016). Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurosurgery, 1-9.

49: Willemse, R. B., Mager, J. J., Westermann, C. J., Overtoom, T. T., Mauser, H., & Wolbers, J. G. (2000). Bleeding risk of cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Journal of neurosurgery, 92, 779-784.

50: Canzonieri, C., Centenara, L., Ornati, F., Pagella, F., Matti, E., Alvisi, C., ... & Olivieri, C. (2013). Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. Genetics in Medicine, 16, 3-10.

51: Grève, E., Moussata, D., Gaudin, J. L., Lapalus, M. G., Giraud, S., Dupuis-Girod, S., ... & Saurin, J. C. (2010). High diagnostic and clinical impact of small-bowel capsule endoscopy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with overt digestive bleeding and/or severe anemia. Gastrointestinal endoscopy, 71, 760-767.

52: Jackson, S. B., Villano, N. P., Benhammou, J. N., Lewis, M., Pisegna, J. R., & Padua, D. (2017). Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. Digestive Diseases and Sciences, 62, 2623-2630.

53: Kjeldsen, A. D., & Kjeldsen, J. (2000). Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The American journal of gastroenterology, 95, 415-418

54: Richards-Yutz, J., Grant, K., Chao, E. C., Walther, S. E., & Ganguly, A. (2010). Update on molecular diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Human genetics, 128, 61-77.

55: Lesca, G., Burnichon, N., Raux, G., Tosi, M., Pinson, S., Marion, M. J., ... & Faivre, L. (2006). Distribution of ENG and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. Human mutation, 27, 598-598.

56 : PNDS de la maladie de Rendu-Osler 2009:
https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200911/ald_31_pnds_rendu_osler__web.pdf

57: Klepfish, A., Berrebi, A., & Schattner, A. (2001). Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Archives of internal medicine, 161, 767-769.

58: Sabbà, C., Gallitelli, M., & Palasciano, G. (2001). Efficacy of unusually high doses of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. New England Journal of Medicine, 345, 926-926.

59: Geisthoff, U. W., Seyfert, U. T., Kübler, M., Bieg, B., Plinkert, P. K., & König, J. (2014). Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid-a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study. Thrombosis research, 134, 565-571.

60: Van Cutsem, E., Rutgeerts, P., Geboes, K., Van Gompel, F., & Vantrappen, G. (1988). Estrogen-Progesterone Treatment of Osier-Weber-Rendu Disease. Journal of clinical gastroenterology, 10, 676-679.

61: Franchini, M., Frattini, F., Crestani, S., & Bonfanti, C. (2013). Novel treatments for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review of the clinical experience with thalidomide. Journal of thrombosis and thrombolysis, 36, 355-357.

62: Whitehead, K. J., Sautter, N. B., McWilliams, J. P., Chakinala, M. M., Merlo, C. A., Johnson, M. H., ... & Oh, S. P. (2016). Effect of topical intranasal therapy on epistaxis frequency in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a randomized clinical trial. Jama, 316, 943-951.

63: Bruckheimer, E., Zur, E., Blau, H., Mei-Zahav, M., & Goldschmidt, N. (2017). Topical propranolol improves epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-a preliminary report. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 46, 58.

64: Pelage, J. P., Lagrange, C., Chinet, T., El Hajjam, M., Roume, J., Lacombe, P., & de Rendu-Osler, C. P. M. (2007). Embolisation des malformations artérioveineuses pulmonaires localisées de l'adulte. Journal de Radiologie, 88, 367-376.

65: Mager, J. J., Overtoom, T. T., Blauw, H., Lammers, J. W., & Westermann, C. J. (2004). Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. Journal of vascular and interventional radiology, 15, 451-456.

66: J. McDonald, R.E. Pyeritz Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan, K. Stephens, M.P. Adam (Eds.), GeneReviews™ [Internet], University of Washington, Seattle, Seattle (WA) (1993–2000)

67: Lerut, J., Orlando, G., Adam, R., Sabbà, C., Pfitzmann, R., Klempnauer, J., ... & Brown, C. M. (2006). Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of the European liver transplant registry. Annals of surgery, 244, 854.

68: Dupuis-Girod, S., & Buscarini, E. (2016). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: to transplant or not to transplant? Liver International, 36, 1741-1744.

69: Meybodi, A. T., Kim, H., Nelson, J., Hetts, S. W., Krings, T., terBrugge, K. G., ... & Faughnan, M. E. (2017). Surgical Treatment vs Nonsurgical Treatment for Brain Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Retrospective Multicenter Consortium Study. Neurosurgery.

70: Van Cutsem, E., Rutgeerts, P., & Vantrappen, G. (1990). Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. The Lancet, 335, 953-955.

71: Canzonieri, C., Centenara, L., Ornati, F., Pagella, F., Matti, E., Alvisi, C., ... & Olivieri, C. (2013). Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. Genetics in Medicine, 16, 3-10.

72: Szilagyi, A., & Ghali, M. P. (2006). Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 20, 171-178.

73: Riss, D., Burian, M., Wolf, A., Kranebitter, V., Kaider, A., & Arnoldner, C. (2015). Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Head & neck, 37, 783-787.

74: Dupuis-Girod, S., Ambrun, A., Decullier, E., Samson, G., Roux, A., Fargeton, A. E., ... & Donazzolo, Y. (2014, May). ELLIPSE Study: a Phase 1 study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. In MAbs (Vol. 6, No. 3, pp. 793-798). Taylor & Francis.

75: Dupuis-Girod, S., Ginon, I., Saurin, J. C., Marion, D., Guillot, E., Decullier, E., ... & Lacombe, P. (2012). Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. Jama, 307, 948-955.

76: Guilhem, A., Fargeton, A. E., Simon, A. C., Duffau, P., Harle, J. R., Lavigne, C., ... & Lerolle, N. (2017). Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. PloS one, 12, e0188943.

77 : Iyer, V. N., Apala, D. R., Pannu, B. S., Kotecha, A., Brinjikji, W., Leise, M. D., ... & DuBrock, H. M. (2018, February). Intravenous bevacizumab for refractory hereditary hemorrhagic telangiectasia–related epistaxis and gastrointestinal bleeding. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 93, No. 2, pp. 155-166). Elsevier.

78 : Zarrabeitia, R., Ojeda-Fernandez, L., Recio, L., Bernabeu, C., Parra, J. A., Albiñana, V., & Botella, L. M. (2016). Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thrombosis and haemostasis, 115, 1167-1177.

79 : Executive summary of the 12th HHT international scientific conference: Andrejecsk, J. W., Hosman, A. E., Botella, L. M., Shovlin, C. L., Arthur, H. M., Dupuis-Girod, S., ... & Post, M. C. (2017). Executive summary of the 12th HHT international scientific conference. Angiogenesis, 1-13.

80 : Gussem, E. M., Snijder, R. J., Disch, F. J., Zanen, P., Westermann, C. J. J., & Mager, J. J. (2009). The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. Rhinology, 47, 85.

81: Zemankova, L., Varejckova, M., Dolezalova, E., Fikrova, P., Jezkova, K., Rathouska, J., ... & Nachtigal, P. (2015). Atorvastatin-induced endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial cells is mediated by endoglin. J. Physiol. Pharmacol, 66, 403-413. ,

82: Invernizzi, R., Quaglia, F., Klersy, C., Pagella, F., Ornati, F., Chu, F., ... & Olivieri, C. (2015). Efficacy and safety of thalidomide for the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: results of a non-randomised, single-centre, phase 2 study. The Lancet Haematology, 2, e465-e473.

83: Buscarini, E., Botella, L. M., Geisthoff, U., Kjeldsen, A. D., Mager, H. J., Pagella, F., ... & Shovlin, C. L. (2019). Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet journal of rare diseases, 14, 28.

84: Olitsky, S. E. (2012). Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. American journal of otolaryngology, 33, 375-376.

85: Albiñana, V., Recio-Poveda, L., Zarrabeitia, R., & Botella, L. M. (2017). Current and emerging pharmacotherapies for hereditary hemorrhagic telangiectasia. Expert Opinion on Orphan Drugs, 5, 665-675.

86: Shovlin, C. L., Gilson, C., Busbridge, M., Patel, D., Shi, C., Dina, R., ... & Awan, I. (2016). Can iron treatments aggravate epistaxis in some patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia?. The Laryngoscope, 126, 2468-2474.

87 : HAS Recommandations Education thérapeutique du patient 2007 : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

88 : Geisthoff, U. W., Heckmann, K., D'amelio, R., Grünewald, S., Knöbber, D., Falkai, P., & König, J. (2007). Health-related quality of life in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 136, 726-e1.

89: Pasculli, G., Resta, F., Guastamacchia, E., Suppressa, P., & Sabbà, C. (2004). Health-related quality of life in a rare disease: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu–Osler–Weber Disease. Quality of Life Research, 13, 1715-1723.

90: Dheyauldeen, S. (2014). Hereditary hemorrhagic telangiectasia associated epistaxis in the Norwegian population. Severity, impact on the quality of life and new treatment modality.

91 : Zarrabeitia, R., Fariñas-Álvarez, C., Santibáñez, M., Señaris, B., Fontalba, A., Botella, L. M., & Parra, J. A. (2017). Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Health and quality of life outcomes*, *15*(1), 19.

92 : Droege, F., Lueb, C., Thangavelu, K., Stuck, B. A., Lang, S., & Geisthoff, U. (2019). Nasal self-packing for epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia increases quality of life. *Rhinology*, *57*(3), 231-239.

93: Development of a Quality of Life Measurement Scale in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) Disease. (ELECT-RO). Etude en cours de publication (2021).

94 : Pfister, M., Zalaman, I. M., Blumenstock, G., Mauz, P. S., & Baumann, I. (2009). Impact of genotype and mutation type on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta oto-laryngologica*, *129*(8), 862-866.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Rendu-Osler, d'après Shovlin *et al* [25] . 23

Tableau 2 : Score de sévérité des épistaxis proposé par Hoag *et al*, 2010 [29] 27

Tableau 3 : Propositions thérapeutiques du groupe Expert Opinion on Orphan Drugs, 2017 [85] 45

Tableau 4 : Proposition d'un programme de surveillance des patients atteints par la maladie de Rendu-Osler, PNDS 2017 [41] 47

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques, données cliniques et traitements dans la MRO. 54

Tableau 6 : Corrélations entre l'expression phénotypique ou le statut transfusionnel et le retentissement dans la vie quotidienne dans la MRO 61

Figure 1 : Voies de signalisation de TGF β et BMP et protéines mutées impliquées dans la maladie de Rendu-Osler, d'après Mac Donald et al [5] 21

Figure 2 : Corrélation géno-phénotypique des MAV dans la maladie de rendu-Osler, selon Sabbà *et a*l, 2006 [23] 28

Figure 3 : Proposition d'un algorithme de diagnostic génétique après suspicion clinique de maladie de Rendu-Osler, d'après Mac Donald *et al* [5]. 35

Figure 4 : Evaluation des connaissances des traitements disponibles dans la MRO (en %). .. 57

Figure 5 : Évaluation des facteurs retentissant sur la vie quotidienne dans la MRO 59

Figure 6 : Evaluation des attentes/besoins dans la MRO. Items majoritairement définis comme "*très importants*" 63

Figure 7 : Evaluation des attentes/besoins dans la MRO. Items majoritairement définis comme "*importants*". 63

Figure 8 : Evaluation des attentes/besoins dans la MRO. Items majoritairement définis comme "*peu importants*". 64

ANNEXE

Formulaire remis aux patients :

1/ Vous:

Sexe :
☐ Masculin ☐ Féminin

Age :
☐ Moins de 20 ans ☐ 20-30 ans ☐ 30-60ans ☐ Plus de 60 ans

Profession :
☐ Agriculteurs, exploitants ☐ Artisans, commerçants, chefs d'entreprise
☐ Cadres ☐ Professionsintermédiaires ☐ Employés ☐ Ouvriers ☐ Retraités ☐ Sans activités ☐ Etudiant

2/ Vos connaissances sur votre maladie :

Voici quelques questions afin de mieux évaluer vos connaissances vis à vis de la maladie de Rendu-Osler.

Connaissez-vous l'origine de cette maladie ?

.._____

.._____

S'agit-il d'une maladie rare ?

.._____

La maladie de Rendu-Osler est-elle transmissible à ses enfants ?

.._____

Quels sont les symptômes de cette pathologie que vous connaissez ?

.._____

Comment évolue cette pathologie au fil du temps ?

.._____

Quels sont les traitements de la maladie de Rendu-Osler que vous connaissez?

.._____._____

Connaissez-vous les consignes à appliquer en cas de saignements importants du nez (épistaxis)? Si oui, lesquelles ?

.._____

Connaissez-vous les précautions à prendre notamment en cas de soins dentaires ? Si oui, lesquelles ?

.._____

.._____

3/ Votre histoire dans la maladie :

A quel âge avez-vous rencontré un médecin spécialiste de la maladie de Rendu-Osler ?
☐ Moins de 20 ans ☐ 20-30 ans ☐ 30-60ans ☐ Plus de 60 ans

Des membres de votre famille sont-ils atteints par la maladie de Rendu-Osler ?
☐ Non ☐ Fratrie ☐ Parents ☐ Enfants ☐ Autres…….

Avez-vous présenté au cours de votre maladie les signes suivants ? :
☐ Epistaxis (saignements du nez) ☐ Télangiectasies (varicosités de la peau)
☐ Malformations artério-veineuses des organes internes (poumons, foie, cerveau, tube digestif)

Si vous avez présenté des malformations artério-veineuses (MAV), s'agissait-il de :
☐ MAV pulmonaires ☐ MAV hépatiques ☐ MAV neurologiques (cérébrales ou MAV de la moelle épinière) ☐ MAV digestives

Connaissez-vous le type de mutation dont vous êtes porteurs ?

☐ Non ☐ Oui

Si oui:

☐ Mutation de l'endogline (ENG) ☐ Mutation de ACVRL1 (ALK1) ☐ Mutation de SMADH (SMADH 4) ☐ Autres…….

Avez-vous déjà bénéficié d'une transfusion sanguine ? Si oui, à combien de reprises (environ) ?

.._____

Bénéficiez-vous d'un traitement pour votre maladie de Rendu-Osler ? Si oui, lequel ?

.._____

Quel(s) médecin(s) vous suit (-vent) pour la maladie de Rendu-Osler ?

☐ Médecin généraliste ☐ Médecin interniste ☐ Neurologue ☐ Pneumologue

☐ Gastro-entérologue ☐ Autres…….

4/ Votre vécu de la maladie :

Quels sont les symptômes qui vous handicapent au quotidien ?

.._____

.._____

Êtes-vous limité(e) par votre maladie dans vos activités ?

.._____

.._____

Avez-vous déjà rencontré des difficultés dans votre vie privée du fait de votre maladie, si oui lesquelles ?

.._____

.._____

.._____

Avez-vousdéjàrencontrédesdifficultésdansvotrevieprofessionnelledufaitdevotre maladie, si oui lesquelles ?

.._____

.._____

.._____

Avez-vousdesdifficultésàparlerdevotremaladieavecvotreentourage ?Sioui,pourquelles raisons ?

.._____

.._____

.._____

Ressentez-vousunesouffrancepsychologiqueliéeàvotremaladie(anxiété,stress, Dépression, troubles du sommeil…) ? Si oui, ressentez-vous le besoin d'avoir un soutien psychologique ?

.._____

.._____

.._____

En cas d'urgence (saignements abondants, infections sévères…) avez-vous un professionnel de santé vers qui vous orienter ? Si oui, vers qui ?

.._____

.._____

Lorsque que vous vous interrogez sur votre pathologie, vous vous référez au :

☐ Médecin généraliste ☐ Médecin interniste ☐ Neurologue ☐ Pneumologue
☐ Gastro-entérologue
☐ Sites Internet ☐ Association de patients ☐ Autres patients
☐ Autres…….

Quelles sont vos relations avec votre médecin généraliste vis à vis de la maladie de Rendu- Osler ?

.._____

.._____

Quelles sont vos relations avec le médecin spécialiste qui suit votre maladie de Rendu-Osler ?

.._____

.._____

Estimez-vous être correctement informé(e) sur votre maladie ? Si non, pour quelles raisons ?

.._____

.._____

Êtes-vous informé(e) des traitements actuellement à l'essai dans les différents centres du réseau Rendu-Osler ? Si oui, lesquels ?

.._____

.._____

Avez-vous des questions concernant la maladie de Rendu-Osler, son traitement ou tout autre point que vous voudriez aborder ? Si oui lesquelles ?

.._____

.._____

.._____

5/ PROGRAMME

Envuedelarédactiond'unprogrammed'éducationthérapeutique,considérez-vousles thèmes suivants comme :

Mettre une croix dans la case qui convient	Très important	Important	Peu important
Mieuxconnaîtremamaladie,sescomplications etsonévolutionàtraversunsiteInternetdédié			
Mieux connaître ma maladie, ses complications et son évolution à travers des sessions de formation			
Être informé-e des avancées thérapeutiques à travers des lettres d'information			
Mieuxconnaîtrelesgestesàfaireencasde saignementsdunezimportants(épistaxis) grâce àunemeilleurediffusiondesfiches pratiques existantes			
Mieuxconnaîtrelessituationsàrisqueafinde les prévenir (saignements, infections, soins dentaires, complications…) et son évolution à travers des sessions de formation			
Mieux gérer mes traitements			
Mieux former mon entourage à ma maladie et mieuxcommuniqueràproposmamaladie(jeux de rôles, groupes de parole...)			
Faciliterleséchangesaveclesprofessionnelsde santé			
Faciliter le dépistage des membres de ma famille			
Être informé(e) et bénéficier de conseils esthétiques			
Bénéficier d'un suivi/soutien psychologique			
Faire reconnaître mes droits de patient			
Rencontrer d'autres patients atteints par la maladie			
Faciliter la reconversion professionnelle si besoin			
Faciliter les démarches administratives (demande ALD…) à travers des sessions de formation			

Commentaires libres :…_____

…_____

Attestation de soumission

ELSEVIER EDITORIAL SYSTEM
La Revue de Medecine Interne
Ms. Ref. No.: REVMED-D-19-00262
Titre: Etude multicentrique des attentes et besoins des patients atteints de la maladie de Rendu Osler.

Cher(e) Mr. Baptiste ANDRE,

L'article que vous nous avez soumis intitulé " Etude multicentrique des attentes et besoins des patients atteints de la maladie de Rendu Osler" sera pris en charge par Rédacteur en chef Thomas Hanslik.

Vous pouvez suivre l'évolution de votre manuscrit en vous rendant sur le site EES de la revue en tant qu'auteur. L'URL de la revue est la suivante https://ees.elsevier.com/revmed/.

Merci d'avoir soumis ce travail à notre revue.

Bien cordialement,
La Revue de Médecine Interne

Résumé

Introduction : La maladie de Rendu-Osler (MRO) est une maladie vasculaire génétique responsable d'épistaxis et de malformations artério-veineuses d'organes (MAV). A l'instar d'autres pathologies chroniques, au vu de la littérature et d'après les retours des patients suivis en consultation, l'altération de la qualité de vie est évidente. La connaissance des besoins et des attentes des patients est une donnée importante pour mieux appréhender cette question et mettre en place les moyens d'éducation thérapeutique adéquats visant à l'amélioration de la qualité de vie. L'objectif principal était ainsi d'étudier les attentes et les besoins de ces patients. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leurs connaissances à propos de la MRO et d'identifier les facteurs cliniques impactant sur leur quotidien.

Matériel et méthodes : Cette étude observationnelle transversale regroupait tous les patients volontaires suivis en consultation de médecine interne pour une MRO, dans les centres de compétences d'Angers, Marseille et Nancy, entre le 1er juillet 2018 et le 1er mai 2019. Un formulaire papier anonyme était remis aux participants.

Résultats : Quarante-cinq patients acceptaient de participer à l'étude.
Concernant leurs attentes et leurs besoins, la majorité des patients décrivaient comme « *important* » ou *« très important* » l'instauration d'ateliers pratiques pour l'apprentissage de la gestion des épistaxis, l'accès à des médias relatant l'actualité dans la MRO, l'organisation de sessions de rencontres avec les professionnels, la mise en place de groupes de parole ou de cours théoriques et une optimisation de la diffusion des fiches pratiques déjà existantes...
Lors de l'évaluation des connaissances vis-à-vis de la maladie, les signes suivants étaient cités: épistaxis (98%), télangiectasies (36%), MAV (23%) et saignements digestifs (7%). Vingt-cinq pourcent des patients ne connaissaient pas leur statut mutationnel et 39% ne pouvaient citer aucun traitement de la MRO. Une majorité des patients (74%) souffrait quotidiennement d'épistaxis et 2/3 ne maîtrisaient pas les méthodes de méchage nasal.
Interrogés sur leur quotidien, 86% des patients déclaraient ressentir au moins un des symptômes suivants : épistaxis (74%), asthénie (14%), dyspnée (7%), saignements digestifs (2%). Soixante-six pour cent étaient limités dans leurs activités. Un tiers exprimait des difficultés dans leur vie privée. Des épistaxis en public (12%) ou lors de relations intimes (2%) étaient rapportés. Quarante-neuf pour cent d'entre eux décrivaient des difficultés professionnelles. Quatre-vingt-neuf pour cent des participants n'avaient aucune difficulté à échanger avec leur famille quant à leur pathologie. Un quart des patients ressentaient une souffrance psychologique (stress, anxiété, culpabilité) alors que 22% exprimaient des difficultés en raison du manque de connaissances de leur médecin traitant vis-à-vis de la pathologie. La triade clinique comprenant épistaxis-télangiectasies-MAV était statistiquement liée à des écueils dans la vie privée (OR 6,0 [1,5-23,6], p= 0,01). Le phénotype comportant épistaxis et MAV sans télangiectasies était corrélé à des difficultés relationnelles avec l'entourage (OR 8.7 [1.1-80.2], p= 0.05).

Conclusion : Cette étude a permis d'appréhender les attentes et les besoins des patients, d'étudier leurs connaissances à propos de la maladie et d'en apprécier le retentissement dans plusieurs domaines de la vie courante. Les compétences pratiques et théoriques parfois lacunaires soulignent la présence d'importants besoins éducatifs et la nécessité de création d'un programme d'éducation thérapeutique. Les contours thématiques d'un tel programme sont ici clairement posés : ateliers pratiques pour l'apprentissage de la gestion des épistaxis, accès aux médias relatant l'actualité dans la MRO, sessions de rencontres avec les professionnels, groupes de parole, cours théoriques, optimisation de la diffusion des fiches pratiques existantes… Comme le laissaient présager plusieurs études, les nombreuses difficultés rencontrées au quotidien impactent la qualité de vie Ce travail montre pour la première fois à l'échelle française l'existence d'un lien statistique entre la sévérité de l'expression phénotypique et la présence de difficultés au quotidien. Les efforts pour appréhender au mieux la qualité de vie de ces patients se poursuivent actuellement dans une étude pilotée par le centre national de référence de la MRO.

TITRE EN ANGLAIS : Multicenter study of the expectations and needs of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia

THÈSE MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2019

Mots clefs : Rendu-Osler; qualité de vie; éducation thérapeutique

Intitulé et adresse

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre les Nancy Cedex