Collection Espoirs
Maladies Rares



La maladie de Rendu-Osler

AMRO HHT France
Association Maladie de Rendu-Osler

FONDATION Groupama
vaincre les maladies rares

DÉJÀ PARUS DANS CETTE COLLECTION

- **Maladies systémiques et auto-immunes rares**
- **La fièvre Méditerranéenne Familiale**
- **Les syndromes de Marfan et Apparentés**
- **Éducation thérapeutique**
- **Les fièvres récurrentes héréditaires**
- **Les maladies neurologiques rares**
- **Le syndrome de Costello**
- **Sensibilisation sur l'ataxie**
- **Vivre avec une microdélétion 22q11.2**
- **Vivre avec une paraplégie spastique héréditaire (PSH) ou maladie de Strümpell-Lorrain**
- **La maladie de Rendu-Osler**

Collection Espoirs
Maladies Rares

Éditeur : Fondation d'entreprise Groupama
Siège social : 8/10 rue d'Astorg - 75383 Paris cedex 08 - Tél. : 01 44 56 32 18
info@fondation-groupama.com - www.fondation-groupama.com

Sommaire

1. La Fondation Groupama 2

L'Association Rendu-Osler 3

2. La maladie 4

3. Perspectives 36

4. Le quotidien 49

5. Informations utiles 76

La Fondation Groupama



À propos de la Fondation Groupama

En 2000, à l'occasion de son centenaire, Groupama choisit d'incarner ses valeurs mutualistes de solidarité et de proximité en créant une Fondation dont l'ambition est de « vaincre les maladies rares ». Une ambition renforcée au fil des ans.

À cette époque, 4 ans avant le 1er Plan national maladies rares, la lutte contre ces pathologies n'est encore quasiment pas prise en compte. Et pourtant, quelques 3 millions de personnes sont concernées. Au-delà d'une question de santé publique, les maladies rares sont aussi une question de société. Ainsi, les actions de la **Fondation Groupama** se concentrent-elles autour de deux axes stratégiques :

- l'innovation et la recherche avec les Prix de la recherche Maladies rares et de l'innovation sociale, ainsi que le soutien de projets d'envergure en région ou au plan national ;
- la proximité et la solidarité au plus près des patients, de leurs familles, des associations et institutions maladies rares.

C'est dans ce cadre que la Fondation a choisi de soutenir l'édition de livrets « Maladies rares », conçus par les associations et médecins experts. Cette collection « Espoirs » s'adresse bien sûr aux personnes concernées par les maladies rares, les patients et leur famille. Mais elle a également pour vocation d'être largement diffusée pour que sortent de l'ombre ces maladies trop méconnues et ignorées y compris du corps médical ■

Depuis 2000, la Fondation Groupama compte déjà plus de **160 associations soutenues,** plus de **600 projets financés** et plus de **6,7 millions d'euros reversés.**

Cet engagement durable, est un pilier de l'action du groupe dans la société civile.

Plus d'informations sur : **www.fondation-groupama.com**

AMRO HHT France
Association Maladie de Rendu-Osler

L'association

La maladie de Rendu-Osler (nom international HHT) fait partie des moins rares des maladies rares. Elle concerne 10000 personnes en France. Un grand nombre s'ignore malade.

Des complications peuvent survenir au cours de la vie du patient. C'est pourquoi, l'information sur cette pathologie génétique est primordiale.

Agir pour aider chacun à renforcer ses capacités à faire face aux difficultés générées par la maladie de Rendu-Osler / HHT, est l'une des principales missions de l'AMRO-HHT-France, Association Maladie de Rendu-Osler.

Développer ses capacités passe par la mise en place de stratégies complémentaires : diffusion d'informations vérifiées, soutien psycho-social, échanges avec d'autres patients et/ou des soignants, engagement, pour certain(e)s, au service de la communauté Rendu-Osler.

Ce livre a pour objectif de vous présenter une synthèse des moyens, informations, connaissances, acteurs, réseaux, documents, état de la recherche, témoignages, permettant à chacun de davantage devenir acteur de sa pathologie.

L'ouvrage a été rédigé par des membres de l'association, vérifié par des professionnels de santé spécialistes de la maladie, et publié par la Fondation Groupama.

L'Association Maladie de Rendu-Osler réunit des bénévoles atteints ou concernés. Autour d'un conseil d'administration gravitent de nombreux adhérents et sympathisants motivés à l'idée d'agir pour une meilleure qualité de vie.

C'est pour permettre aux générations futures de bénéficier de nos actions d'aujourd'hui, que l'AMRO-HHT-France soutient des projets de centres de recherche ou hôpitaux, grâce aux adhésions et dons collectés. Ces projets rendus possibles grâce à ces financements sont présentés sur le site de l'association.

Nous profitons de cet ouvrage pour renouveler nos appels aux adhésions et aux dons, afin de soutenir ces projets synonymes d'espoir pour nos enfants ■

Pour lutter contre notre maladie rare,
ensemble,
nous serons plus forts.

La maladie 2

2.1. Pathogenèse – Origine et mécanismes 6

2.1.1. La génétique 6

2.1.1.1. Mode de transmission de la maladie 6

2.1.1.2. L'ADN 8

2.1.1.3. Les types de MRO (HHT) et les gènes impliqués 8

2.1.1.4. Biologie moléculaire 9

2.2. Épidémiologie 11

2.2.1. Découverte et histoire de la maladie 11

2.2.2. Prévalence 12

2.3. Les éléments du diagnostic 13

2.3.1. Le diagnostic clinique 13

2.3.1.1. Les épistaxis 14

2.3.1.2. Les télangiectasies 15

2.3.1.3. Les signes pulmonaires 16

2.3.1.4. Les signes hépatiques 17

2.3.1.5. Les signes neurologiques 19

2.3.1.6. Les signes digestifs 19

2.3.2. Le diagnostic paraclinique 20

2.3.2.1. Anémie 20

2.3.2.2. Les examens complémentaires 21

2.3.2.3. Les MAV pulmonaires 21

2.3.2.4. Les anomalies vasculaires hépatiques 22

2.3.2.5. Les anomalies vasculaires cérébrales et médullaires 22

2.3.2.6. Les anomalies vasculaires digestives 22

2.3.3. Le dépistage génétique 23

2.3.3.1. L'intérêt du dépistage génétique 23

2.3.3.2. Où et comment? 25

2.3.3.3. Combien de temps faut-il attendre pour avoir le résultat ? 24

2.3.3.4. La prise en charge 24

2.4. Évolution et traitement 25

2.4.1. Les épistaxis 25

2.4.2. Les anémies 27

2.4.3. Les télangiectasies cutanées 28

2.4.4. Les télangiectasies ou MAV digestives 28

2.4.5. Les MAV pulmonaires 29

2.4.6. Les MAV hépatiques 30

2.4.7. Les MAV neurologiques 31

2.5. Suivi 31

2.5.1. Grossesse, accouchement et allaitement 32

2.5.1.1 Interactions Grossesse – MRO 33

2.5.1.2 Examens médicaux de diagnostic et interventions pendant la grossesse 33

2.5.1.3 Une anticipation et un suivi régulier 33

2.5.2. Prise en charge de l'enfant 34

2.5.2.1 Diagnostic 34

2.5.3. Education Thérapeutique du Patient (ETP) 35

2.5.4. Don d'organes et de tissus 35

2.1. Pathogenèse – Origine et mécanismes

Télangiectasie
Dilatation de petits vaisseaux sanguins situés près de la surface de la peau ou des muqueuses.

Angiogenèse
Processus de développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants.

Mutation
Modification de la séquence de l'ADN qui va entrainer une modification de la protéine fabriquée.

Cellules endothéliales
Cellules de la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, en contact avec le sang.

La maladie de Rendu-Osler (MRO), aussi appelée Télangiectasie Hémorragique Héréditaire ou HHT (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia) en anglais, est une dérégulation de l'angiogenèse.

En temps normal, l'angiogenèse est activée lors de la croissance, puisqu'en grandissant les organes ont besoin de plus de sang et donc de nouveaux vaisseaux. À l'âge adulte, quand le réseau de vaisseaux suffit à l'organisme, l'angiogenèse est arrêtée. Elle peut être réactivée si de nouveaux vaisseaux sont nécessaires, suite à une blessure par exemple. Mais elle sera mise en veille après la cicatrisation de la plaie.

Chez les personnes atteintes de la MRO, l'angiogenèse est aussi activée lors de la croissance mais à l'âge adulte, elle n'est pas mise en veille. Les facteurs qui arrêtent l'angiogenèse, dits anti-angiogéniques, ne sont pas fabriqués en quantité suffisante ou ne sont pas fonctionnels pour activer le 'frein' de manière efficace en raison des mutations génétiques de la maladie. Il en résulte une prolifération des cellules endothéliales, ainsi qu'une mauvaise « finition » des vaisseaux sanguins (vaisseaux fragiles). Cette prolifération conduit à :

- des **dilatations capillaires** (télangiectasies) au niveau des petits vaisseaux à la surface de la peau et des muqueuses (ORL, buccales et digestives), et pouvant entrainer des saignements ;
- et à des **malformations artério-veineuses (MAV) :** communication directe entre une artère et une veine par un sac anévrismal ou 'gros vaisseau' (au lieu d'un réseau de capillaires) localisées au niveau du foie, des poumons et du système nerveux.

Malformation des vaisseaux sanguins dans la maladie de Rendu-Osler



Communication normale entre artère et veine via un réseau de capillaires

Communication directe entre artère et veine via un shunt

2.1.1 La génétique

2.1.1.1. Mode de transmission de la maladie

Maladie autosomique dominante
La modification génétique touche un seul exemplaire du gène pour que la maladie se développe. Elle n'est pas liée au sexe.

La MRO est une maladie génétique rare, autosomique dominante.

Pour comprendre le mode de transmission de la MRO, il faut se rappeler que les quelques 30 000 gènes humains sont répartis sur 23 paires de chromosomes, dont 22 sont autosomes et une détermine le sexe (les gonosomes : X et Y). On parle de « paires » car chacun de nous possède deux jeux de 23 chromosomes, dont l'un provient de la mère et l'autre du père. Chaque gène est donc lui-même présent en deux exemplaires (sauf ceux des chromosomes X et Y), qui ont souvent des versions légèrement différentes.

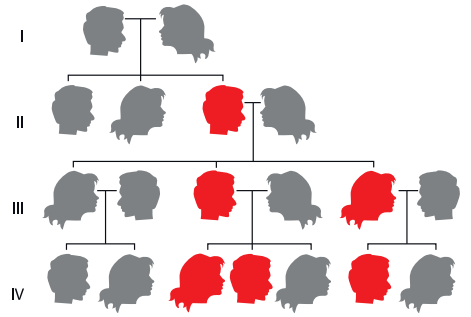
Les gènes responsables de la MRO sont portés par un chromosome « autosome », ce qui explique que la maladie concerne indifféremment les garçons et les filles. « Dominant » signifie qu'un individu est atteint de la maladie – c'est-à-dire qu'il montre des signes cliniques de la maladie – dès lors qu'une seule des deux versions du gène qu'il possède porte une mutation pathogène. C'est la version mutée qui s'impose à l'autre. Donc, un enfant peut être atteint alors qu'un seul de ses parents est porteur. Il existe des maladies génétiques dites « récessives », comme la mucoviscidose, qui ne s'expriment que lorsque les deux versions du gène sont mutées chez un individu.

Ce n'est cependant pas systématique : chaque enfant d'un parent « Rendu-Osler » présente un risque évalué à 50 % d'être lui-même affecté de la maladie *(voir le schéma Exemple de famille où est apparue la maladie de Rendu-Osler ci-après)*. En effet, au moment de leur formation dans les ovaires ou les testicules, les cellules sexuelles (ou gamètes) ne reçoivent qu'un chromosome de chaque paire, « pris » au hasard. Chaque gamète d'un individu « Rendu-Osler » a donc un risque sur deux de posséder la version mutée du gène.

Il est actuellement fortement supposé que le mécanisme qui sous-tend la MRO est celui de l'haplo-insuffisance. Cela signifie que l'activité du seul gène sain est insuffisante pour remplir la fonction fournie par la paire de gènes chez une personne non atteinte.

Exemple de famille où est apparue la maladie de Rendu-Osler

Une silhouette noire nous indique que la personne ne présente aucun signe de la maladie du Rendu-Osler ; une silhouette rouge indique au contraire la présence de la maladie. Chez la première génération, aucun des deux parents n'est touché : la maladie du Rendu-Osler présente chez l'homme de la génération II résulte donc d'une « mutation spontanée ». Chacun des descendants de cet homme présente une chance sur 2 de ne pas être lui-même porteur du syndrome. Celui qui est épargné ne présente alors plus de risque de transmettre le gène à sa descendance.



Pour chaque famille prise individuellement, toutes les situations peuvent se produire : tous les enfants d'une fratrie peuvent être affectés, ou aucun, ou certains d'entre eux seulement. Cela ne remet pas en cause le caractère dominant de la MRO. En France, il est estimé qu'**une personne sur 6000** est touchée par la MRO. A noter que ce chiffre est approximatif car le nombre de malades identifié est assez faible.

Par ailleurs, la maladie ne saute pas une génération : tous les individus porteurs du gène muté sont affectés et les enfants non affectés de parent(s) « Rendu-Osler » ne sont pas porteurs. Mais parfois la transmission peut être masquée, surtout si l'expression de la maladie est différente en intensité. Certaines personnes, pourtant porteuses de la mutation ne semblent pas atteintes. Cette variabilité dans les symptômes de nombreuses maladies génétiques dominantes explique qu'il est impossible de prédire les signes que présentera un enfant héritant de la mutation familiale.

Il est impossible de prédire les signes d'un enfant héritant de la mutation familiale : l'expression d'un gène muté est variable.

Gène
Petite portion de l'immense molécule d'ADN qui constitue chaque chromosome. Chacun porte l'information suffisante pour que la cellule dans laquelle il s'exprime synthétise une –parfois plusieurs– protéine(s) qui remplira(ont) une fonction biologique.

Autosome
Tout chromosome non sexuel est autosome.
Il y a 22 paires de chromosomes autosomes numérotées de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels numérotée 23.

Mutation spontanée
Modification spontanée de l'ADN.

Mutation
Modification de la séquence de l'ADN qui va entrainer une modification de la protéine qu'elle permet de coder.

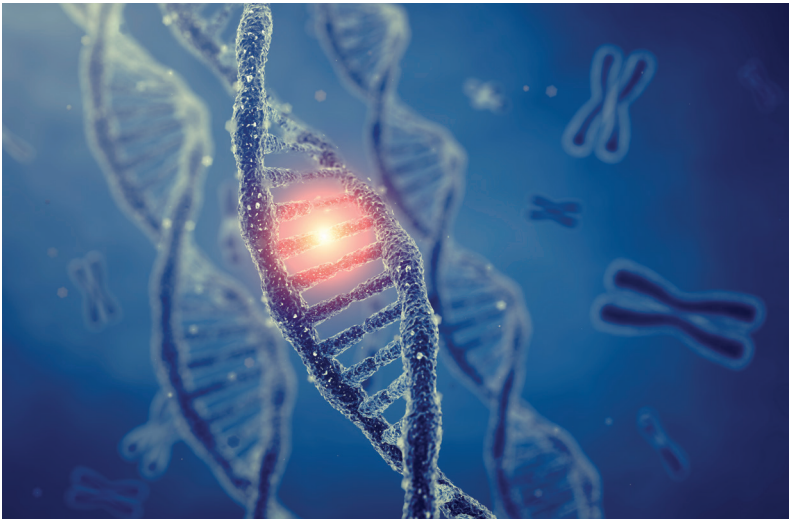
Il arrive parfois qu'un enfant soit atteint de la MRO alors que ses parents sont indemnes. Dans ce cas, une mutation s'est produite spontanément dans l'ovule ou le spermatozoïde, après sa formation. Ce phénomène représente environ 4 % des personnes touchées par la MRO.

2.1.1.2. L'ADN

Pour comprendre le rôle des gènes mutés dans la MRO, il nous faut nous arrêter sur quelques notions de génétique. Les gènes sont de toutes petites portions de l'immense molécule d'ADN qui constitue chaque chromosome. Chacun porte l'information suffisante pour que la cellule dans laquelle il s'exprime synthétise une –parfois plusieurs– protéine(s) qui remplira(ont) une fonction biologique. On dit qu'un gène « code » cette (ou ces) protéine(s).

ADN *(acide désoxyribonucléique) est une molécule, présente dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. L'ADN est aussi le support de l'hérédité.*

L'information est contenue dans l'ordre de succession (« la séquence ») des quatre types de maillons de base de la chaîne d'ADN, que l'on peut assimiler à des lettres. On a donc un immense texte écrit avec un alphabet de quatre lettres : ATGC (l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine). Une mutation est le remplacement, la perte ou l'ajout d'une – ou de plusieurs – lettre(s). Lorsqu'elle se produit dans un gène, elle altère l'information dont il est porteur. La cellule peut alors produire une protéine modifiée qui ne remplit pas correctement, voire pas du tout, sa fonction biologique. Il arrive aussi que la mutation empêche tout simplement la synthèse de la protéine.



2.1.1.3. Les types de MRO (HHT) et les gènes impliqués

Le processus de formation des vaisseaux est complexe et met en œuvre plusieurs protéines. Différentes mutations de gènes ont été identifiées et sont responsables de la perturbation de l'angiogenèse observée dans la MRO.

Une mutation des deux premiers gènes *(ENG et ACVRL1),* est trouvée chez plus de 90 % des malades. Le dysfonctionnement de ces gènes altère la régulation de l'angiogenèse. Le développement de nouveaux vaisseaux

nécessite l'activation et la migration de différents types de cellules : endothélium, muscles lisses et péricytes. Les mutations MRO dérèglent l'équilibre entre les signaux pro- et anti-angiogéniques dans les vaisseaux sanguins.

Une mutation du gène *MADH4* est retrouvée chez environ 2 % des malades. D'autres gènes sont actuellement suspectés pour certains cas très rares de MRO :

- ***GDF2*** **:** codant pour la protéine BMP9 (protéine osseuse morphogénétique), qui va se fixer sur des récepteurs de type endogline et ALK-1. Elle agit comme un signal et intervient entre autres dans la régulation du fer dans l'organisme. Gène découvert en 2013.
- ***RASA1*** **:** dont la mutation entraine des malformations au niveau des capillaires.

Gène / Chromosome	Date de découverte	Description
ENG **/ 9q34.11 (HHT1)**	1994	*ENG* code pour la protéine endogline, un co-récepteur des protéines BMP.
ACVRL1 **/ 12q13.13 (HHT2)**	1996	*ACVRL1* code pour ALK-1 (protéine activin receptor-like kinase 1), un récepteur des protéines BMP.
MADH4 **/ 18q21.2 (HHT-JP)**	2004	*MADH4* code pour la protéine SMAD4, qui intervient dans la signalisation à l'intérieur de la cellule. Il est responsable d'un phénotype plus rare associant MRO et polypose juvénile chronique.

2.1.1.4. Biologie moléculaire

L'explication de la MRO donnée dans ce paragraphe est l'explication dominante dans le monde de la recherche actuelle. Tout n'a pas encore été prouvé.

Tous les gènes actuellement connus pour être en lien avec la MRO codent pour des protéines de la voie de signalisation de la super famille des TGF-β (facteur de croissance transformant). Les protéines BMP agissent comme des signaux de communication entre les cellules. Elles transmettent l'ordre soit de mise au repos, soit de fabrication ou de réparation des vaisseaux sanguins. Dans la MRO, les protéines BMP9 et BMP10 transmettent cet ordre mais en raison des mutations de ses récepteurs (ALK-1 ou endogline), celui-ci n'est pas compris par la cellule.

Les signaux extracellulaires ne traversent pas la membrane de la cellule, ils se fixent à des récepteurs à la surface de la cellule. Ces récepteurs activent d'autres protéines qui vont permettent l'expression (l'activation) de gènes à l'intérieur de la cellule. Pour que ces signaux soient correctement transduits, une combinaison de protéines est nécessaire (voir le schéma ci-après) : des récepteurs de type I et II, et le co-récepteur endogline. Lorsque la protéine

Endothélium
Couche la plus interne des vaisseaux sanguins, celle en contact avec le sang.

Muscles lisses
Situés dans la paroi des organes creux (par exemple la vessie). Ces fibres musculaires se contractent lentement et indépendamment de la volonté, sous le contrôle du système nerveux autonome.

Péricytes
Cellules murales localisées au niveau de l'endothélium des vaisseaux capillaires. Les péricytes auraient une fonction contractile et un rôle dans la régulation métabolique à travers la régulation du débit sanguin au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires. Ils jouent également un rôle dans l'angiogenèse.

Polypose juvénile
Tumeur bénigne qui se développe sur l'ensemble du tube digestif (le plus souvent le colon et le rectum) avec un risque de dégénération cancéreuse.

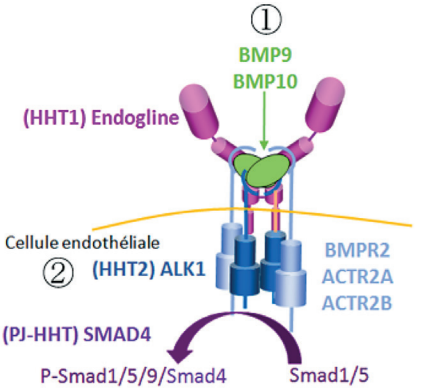
BMP
Groupe de protéines osseuses morphogénétiques. Initialement décrites pour leur action sur les os, ces protéines agissent comme des signaux entre les différentes cellules. Par exemple, la protéine BMP9 active des gènes au niveau du foie qui sont responsables de la régulation de l'homéostasie du fer dans l'organisme, au niveau de l'absorption intestinale et de son stockage hépatique.

Homéostasie
Phénomène par lequel un facteur clé (par exemple, la concentration en fer) est maintenu autour d'une valeur bénéfique pour l'organisme, grâce à un processus de régulation.

SMAD
Protéines présentes à l'intérieur de la cellule, qui transduisent les signaux des protéines BMP jusqu'au noyau de la cellule où elles activent l'expression de gènes en se fixant sur l'ADN.

BMP (BMP9) se fixe au récepteur de type I (ALK-1), le récepteur de type II est recruté. Le récepteur de type II active le récepteur de type I qui à son tour active un groupement de protéines SMAD (SMAD1, SMAD5 et SMAD9). Ce complexe se lie à la protéine SMAD4 et ensemble migrent vers le noyau de la cellule pour se fixer à l'ADN et réguler l'expression de certains gènes.

Complexe de signalisation de la voie ALK1/endogline



La transduction du signal désigne le mécanisme par lequel une cellule répond à l'information qu'elle reçoit, par des agents chimiques (hormones) par exemple. Elle commande une cascade de signaux secondaires, internes à la cellule ou externes, et des processus cellulaires internes. La transduction est la deuxième étape de ce que l'on appelle la cascade de signalisation :

1. Un signal extracellulaire (hormone/protéine) se fixe sur un récepteur
2. Transmission du signal par la voie de transduction
3. Réponses : l'expression ou l'activation de gènes

Source : données personnelles Dr E. Tillet and Dr S. Bailly, Grenoble

En synthèse

Les protéines endogline et ALK-1 interviennent majoritairement dans l'endothélium, et sont un frein de l'angiogenèse. Les mutations des gènes ***ENG*** *et* ***ACVRL1*** *entrainent principalement la sous-production de leurs protéines respectives, sinon le dysfonctionnement de celles-ci. La cellule ne comprend alors pas les signaux qui lui sont envoyés. L'angiogenèse n'est donc pas stoppée et cela entraine la prolifération de vaisseaux sanguins.*

On observe que les mutations du gène *ENG* entrainent plus de malformations artério-veineuses (MAV) pulmonaires alors que celles d'*ACVRL1* entrainent plus de MAV hépatiques. Les mutations du gène *MADH4*, en plus des signes de MRO, entrainent des complications digestives. De plus, **dans une même famille,** les personnes ayant la même mutation peuvent avoir des symptômes de différentes nature et sévérité. Cela suggère que d'autres gènes et/ou d'autres facteurs (environnementaux par exemple) modifient l'expression de la maladie. Ceux-ci n'ont pas encore été découverts et font l'objet de recherche.

La recherche des mutations responsables, toutes différentes d'une famille à l'autre, est difficile. Si au moins trois critères diagnostiques sont réunis (critères de Curaçao) [voir le diagnostic clinique p13], une mutation des gènes *ENG* ou *ACVRL1* est retrouvée dans environ 88 % des cas. La connaissance de cette mutation particulière permet ensuite, dans la famille, de dépister par un test génétique ciblé, les personnes atteintes, en particulier pour ceux qui ne présentent pas ou très peu de symptômes de la maladie. En effet, même si des sujets sont asymptomatiques (porteurs apparemment sains), il peut

exister des MAV responsables de complications, d'où l'intérêt du dépistage génétique. Si la mutation familiale n'est pas connue, aucune utilisation de données génétiques n'est possible dans cette famille.

2.2. Epidémiologie

2.2.1. Découverte et histoire de la maladie

L'aventure médicale commence en 1865, lorsqu'un médecin anglais, Benjamin Guy Babington (1794-1866), communique l'observation importante d'une « tendance héréditaire aux épistaxis » touchant 14 sujets d'une même famille sur 6 générations.

Épistaxis
Hémorragies nasales spontanées.

En 1876, John Wickham Legg (1843-1921) associe des naevi angiomateux à une hémophilie.

Naevi angiomateux
Malformations localisées dues aux vaisseaux sanguins.

Les choses vont ensuite aller très vite. En 1896, le docteur Henri Jules Rendu (1844-1902), un français, observe à Paris, chez un homme de 52 ans, la coexistence d'une anémie avec la disposition quotidienne à saigner spontanément du nez. La coagulation sanguine chez cet homme, non alcoolique, est normale alors que les épistaxis, parfois nocturnes, atteignent des volumes de 40 à 300 g de sang.

Le docteur Rendu décrit des petits angiomes sur la peau du visage et des télangiectasies sur les muqueuses buccales (joues, lèvres, langue, palais). Sans les avoir vus, Henri Rendu suppose l'existence d'angiomes de la cloison et des fosses nasales chez ce patient « pseudo hémophile » dont la mère et le frère présentent les mêmes symptômes.

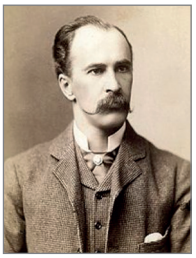
Cinq ans plus tard, en 1901, le docteur canadien William Bart Osler (1849-1919), de l'Université Johns Hopkins de Baltimore, décrit de son côté l'association d'épistaxis récurrentes et de multiples télangiectasies cutanéo-muqueuses ; cela lui permet d'affirmer le caractère familial de cette maladie et de l'isoler de l'hémophilie. Le docteur Osler évoque les complications viscérales et complète la description clinique : angiomes et télangiectasies des cavités buccale et nasales (zones muqueuses), de la face et du tronc, des mains et des pieds (voûtes, paumes, doigts, pourtour des ongles). Il cautérise des angiomes de la cloison nasale.

En 1907, six ans plus tard, le docteur Frederick Parkes Weber (1849-1919), un allemand, décrit à Londres la même maladie chez une femme de soixante ans et six sujets de sa famille sur quatre générations.

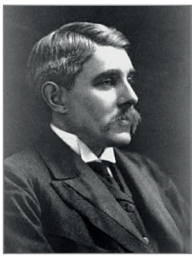
Durant ces années, le syndrome apparaîtra sous différents noms : d'abord sous celui de « Babington's disease », ensuite en Amérique, sous celui de « Osler-Weber-Rendu », tandis qu'en Europe, il sera connu comme celui de « Rendu-Osler-Weber », en France « Rendu-Osler » ou « RO ». Mais c'est le docteur Hanes, en 1909, qui introduira le terme « Télangiectasies Hémorragiques Héréditaires » en français, « Hereditary Hemorrhagic Telangectasia » en anglais, ou plus simplement « HHT », qu'il considère plus conforme à la réalité. « HHT » est maintenant devenu l'appellation internationale de la maladie de Rendu-Osler.



Dr Henri Rendu



Dr William Osler



Dr Frederick Weber

Prévalence
Nombre de malades dans une population donnée.

Incidence
Chaque nouveau cas d'une maladie par an dans une population définie.

En 1959, on découvre les malformations artério-veineuses pulmonaires. Des embolisations pulmonaires précoces sont réalisées par le professeur J. Remy qui, à Lille, invente en imagerie thoracique le scanner en trois dimensions, une première !

En 1978, les manifestations neurologiques sont identifiées : angiomes péri-médullaires qui compriment la moelle et donnent une paraplégie, tandis que des hémorragies méningées, des comas précoces (enfants âgés de quelques mois), des épilepsies, sont l'expression d'une atteinte du cerveau.

Vers 1980, les progrès exploratoires permettent d'aller dans les intestins, sauf le grêle. Cependant, l'endoscopie n'est pratiquée que si l'anémie n'est pas concordante avec les épistaxis.

À partir de 1984, les échographies hépatiques ont contribué à comprendre la manifestation des malformations artério-veineuses hépatiques (grosse veine hépatique, dilatation de l'artère et des capillaires du foie transformé en éponge, etc). Puis l'écho-cardiographe dynamique, mise au point lors d'un essai thérapeutique, a pu quantifier l'hyperdébit qui menace l'état cardiaque.

2.2.2. Prévalence

Trop méconnue avant les années 1980, cette maladie était répertoriée comme très rare (moins de 1/50 000 sujets). Le regain d'intérêt dû à la découverte de concentrations géographiques de la maladie (en France, 1/1 300 habitants dans l'Ain et 1/2 500 dans le Jura ; l'île de Fionie au Danemark et les Antilles Hollandaises) et l'enquête épidémiologique développée en France dans les années 1980 sur l'ensemble du pays permettent d'affirmer une prévalence de la maladie supérieure à 1/8 460 en région Rhône-Alpes (pour les naissances entre 1910 et 1920). Le recrutement actuel permet d'évaluer l'incidence en France entre 1/6 000 et 1/8000, soit un nombre de malades probables autour de 10 000.

D'après 'Maladie de Rendu-Osler', Plauchu H., Dupuis-Girod S., Maladie de Rendu-Osler, Encyclopédie Orphanet, Septembre 2009

2.3. Les éléments du diagnostic

Les pages qui suivent ne prétendent pas constituer un manuel médical, encore moins des recommandations de bonne pratique clinique. Elles contiennent une information générale sur les principales manifestations de la maladie.

2.3.1. Le diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de la MRO repose sur l'association de 3 des 4 critères présentés dans le tableau ci-après (critères de Curaçao).

Le diagnostic clinique est :

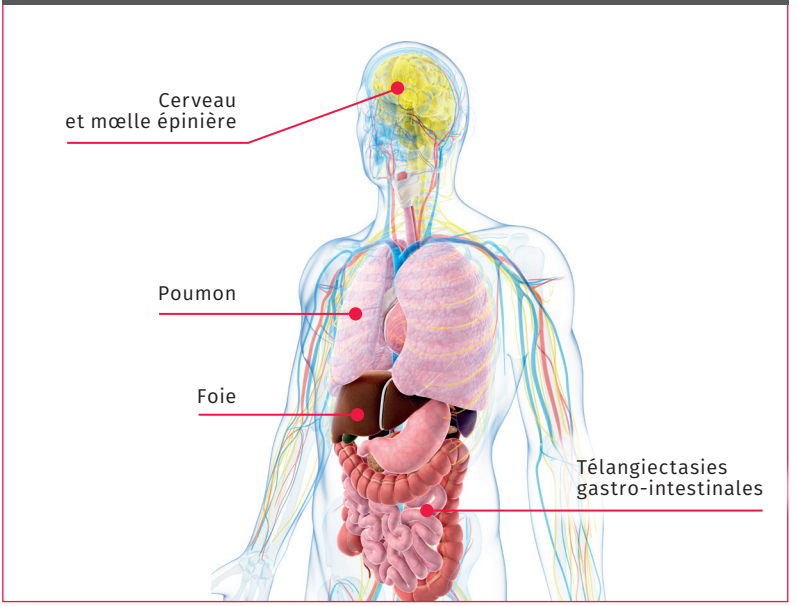
- certain si au moins 3 critères coexistent ;
- suspecté ou possible si 2 critères sont constatés ;
- peu probable si 1 seul critère est présent.

Les critères diagnostiques de Curaçao, 1997	
Epistaxis	Hémorragies nasales spontanées, répétées et irrégulières, qui peuvent conduire à une anémie chronique.
Télangiectasies	Dilatations terminales des vaisseaux sanguins ou lésions, cutanées (localisées sur les lèvres, doigts, visage, mains et pieds) et muqueuses (face interne des lèvres, langue, palais, muqueuse nasale et digestive).
Atteinte familiale	L'existence d'au moins un parent au premier degré avec un diagnostic de la MRO. Dû au caractère autosomique dominant, ce critère est validé dans plus de 86 % des cas. La **pénétrance** est quasi complète vers 50 ans. L'expressivité est très variable, allant des formes néonatales aux adultes asymptomatiques.
Malformations artério-veineuses (MAV)	Une atteinte viscérale peut remplacer l'un des trois signes précédents dans le diagnostic positif. La localisation des MAV peut être : • pulmonaire, 30-50% des malades • hépatique, 30-80% des malades • neurologique, 8-25% des malades

Pénétrance

C'est la probabilité de présenter des signes cliniques quand on a la mutation du gène. La pénétrance d'une maladie est complète (égale à 100%) quand tous les individus porteurs du gène muté sont malades. On parle de pénétrance incomplète (< 100%) lorsque certains porteurs d'une mutation ne présentent pas de signes cliniques de la maladie. La pénétrance peut être incomplète si la maladie dépend de l'environnement, ou de l'expression d'un autre gène.

Localisation des malformations artério-veineuses de la maladie de Rendu-Osler



2.3.1.1. Les épistaxis

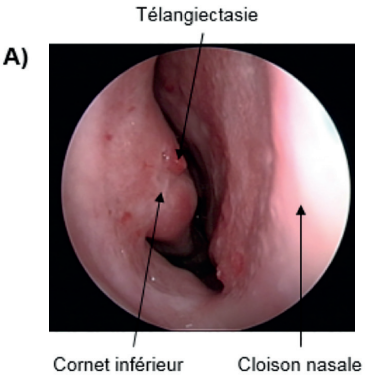
Les saignements de nez, ou épistaxis, sont l'expression principale de la MRO. Ils sont souvent la complication la plus gênante de la maladie en termes de qualité de vie.

Les épistaxis concernent plus de 95 % des patients. Elles sont répétées et irrégulières. Elles peuvent survenir de jour comme de nuit. Elles sont anémiantes, invalidantes et socialement très gênantes. La durée et la fréquence des épistaxis constituent un élément et un outil clé qui fait partie intégrante du suivi optimal du patient (voir la grille de suivi des épistaxis p 79).

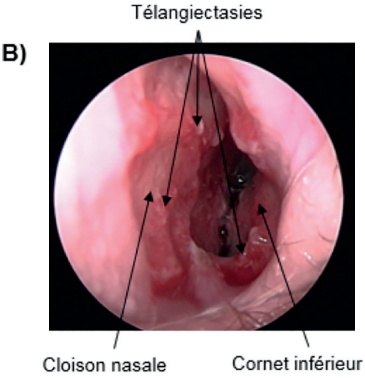
Ces saignements de nez surviennent à un âge moyen de 11 ans dans la forme clinique HHT1 et à l'âge moyen de 19 ans dans la forme HHT2. 50 à 60 % des sujets, qui seront un jour confirmés malades, saignent avant l'âge de 20 ans.

Les mécanismes du déclenchement des saignements

À chaque inspiration, l'air extérieur est réchauffé et humidifié lors du passage de l'air dans nez par la muqueuse nasale. Les personnes atteintes de la MRO présentent des dilations artérioles-veinules (petits vaisseaux à la surface de la peau/muqueuse), qui forment des télangiectasies sur les muqueuses nasales antérieures. Au passage de l'air dans le nez, celles-ci sont asséchées, ce qui entraine des saignements.



A) Petites télangiectasies au niveau du cornet inférieur entrainant des petits saignements. Cette télangiectasie est néanmoins située dans une zone où le flux d'air est rapide et elle aura donc tendance à saigner régulièrement.



B) Nombreuses télangiectasies et vaisseaux sanguins étendus entrainants des saignements importants et difficiles à arrêter.

Source : Données du Pr Laurent Laccourreye, Service ORL du CHU d'Angers

2.3.1.2. Les télangiectasies

Les télangiectasies sont des dilatations capillaires à la surface de la peau et des muqueuses ORL, buccales et digestives. Elles forment des petits points rouges ou violacés. Elles apparaissent principalement après 30 ans et ont tendance à augmenter en nombre tout au long de la vie. Elles sont présentes dans des endroits caractéristiques tels que les lèvres, la cavité orale, la pulpe des doigts et le nez. Sur le visage, les télangiectasies sont présentes dans les endroits exposés au soleil. Elles sont moins fréquentes au niveau des pieds.

Les télangiectasies peuvent être à l'origine de saignements répétés, d'infections ou, peuvent tout simplement poser des problèmes esthétiques.



Source : Centre National de référence de la maladie de Rendu Osler, http://www.rendu-osler.fr/clinique_peau.php

2.3.1.3. Les signes pulmonaires

Les malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) sont des élargissements des capillaires sanguins au niveau des poumons.

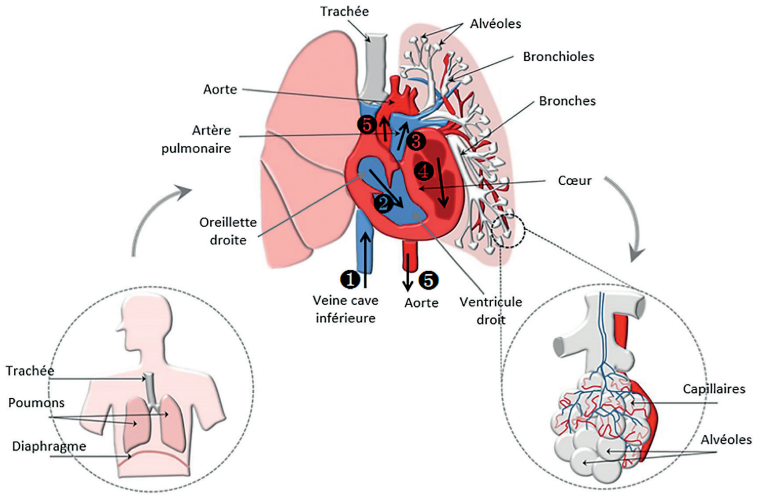
Les symptômes liés aux MAVP sont les suivants, énumérés par ordre de fréquence :

- **Aucun :** la plupart du temps, les MAVP sont totalement asymptomatiques, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique.
- **Les complications neurologiques secondaires :** il s'agit d'accidents vasculaires cérébraux / AVC (embolies paradoxales) et/ou d'abcès cérébraux (embolies septiques), parfois inauguraux.
- **L'hypoxémie** (baisse de l'oxygène dans le sang) avec essoufflement, due à un shunt gauche/droite.
- **L'hémoptysie** (crachat de sang) est possible en cas de MAV volumineuses mais est rare depuis le dépistage systématique.

Le plus souvent, même si des MAVP sont présentes, il n'y a aucun signe à l'examen clinique. Néanmoins, l'existence de MAVP, même de très petite taille, expose le patient à des complications neurologiques. Pour cette raison, ***toutes les MAVP, mêmes de petites tailles doivent être traitées.***

Les mécanismes

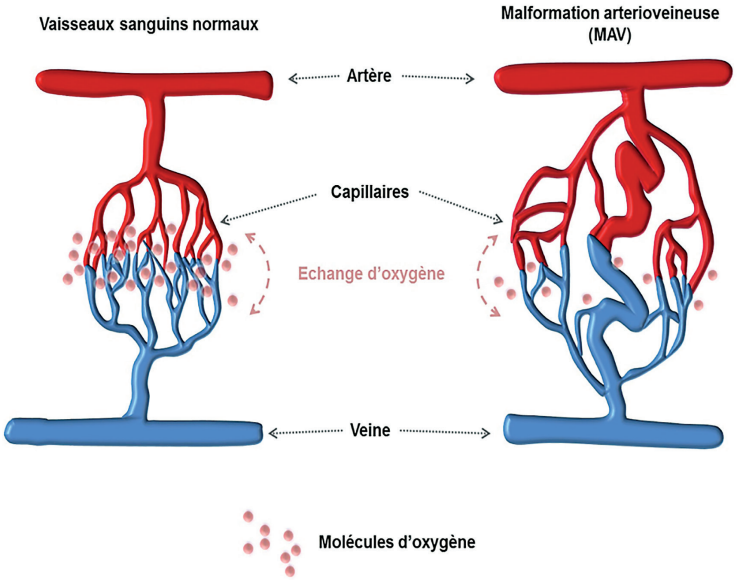
La circulation sanguine au niveau des poumons



Le sang veineux, qui n'est pas oxygéné, arrive par les ❶ veines caves supérieure et inférieure dans ❷ le cœur droit (oreillette, puis ventricule). Il est ensuite éjecté dans ❸ les artères pulmonaires, pour arriver aux deux poumons. Dans les poumons, le sang qui circule alors dans un réseau de vaisseaux capillaires très fins est oxygéné par échange gazeux entre gaz carbonique et oxygène au niveau des alvéoles pulmonaires. Le sang alors oxygéné repart dans les veines pulmonaires vers ❹ le cœur gauche (oreillette puis ventricule) pour être éjecté dans ❺ l'aorte vers l'ensemble du corps et permettant d'oxygéner tous les organes.

Source : Centre national de référence de la maladie de Rendu Osler, http://www.rendu-osler.fr/clinique_poumon.php

Les malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP)



Les MAVP représentent un regroupement de capillaires sanguins en un seul canal. La capacité d'échange oxygène/gaz carbonique sera donc fortement diminuée au niveau de la MAV. Ceci, développé dans plusieurs endroits des poumons, peut alors entrainer un manque d'oxygène dans le sang, appelé hypoxie. Celle-ci peut entrainer un essoufflement (dyspnée), ainsi qu'une cyanose (ongles et lèvres bleus). Si la MAV est très volumineuse, une hémoptysie par rupture de la MAVP dans la bronchiole peut survenir.
Le réseau de capillaires pulmonaires joue également un rôle de filtre bactérien pour le sang remontant des organes. Les MAVP court-circuitent cette fonction et permettent à des bactéries de rejoindre le cœur voire le cerveau et de provoquer des infections graves (abcès). Pour cette raison, la personne atteinte de la MRO se verra prescrire une injection d'antibiotique systématique avant tout soin invasif comme les soins dentaires par exemple.

Source : Centre national de référence de la maladie de Rendu Osler, http://www.rendu-osler.fr/clinique_poumon.php

Les MAVP peuvent être présentes dès la petite enfance. L'incidence des MAVP est supérieure chez les patients avec des mutations des gènes *ENG* et *SMAD4* (environ 50%) que chez les patients présentant des mutations *ACVRL1* (environ 25%).

2.3.1.4. Les signes hépatiques

L'atteinte hépatique de la MRO est définie par la présence de malformations artério-veineuses hépatiques (MAVH). L'évolution des lésions vasculaires consiste en l'élargissement progressif des vaisseaux et l'apparition de télangiectasies et de MAV.

Les anomalies vasculaires du foie sont détectées chez 41 à 78 % des patients en fonction de la technique d'imagerie utilisée, montrant des télangiectasies, un élargissement des diamètres vasculaires, une augmentation de la vitesse des flux vasculaires, une tortuosité des branches de l'artère hépatique, des nodules vasculaires ou des shunts vasculaires.

Nodules
Au niveau du foie, le nodule vasculaire forme une petite boule au sein du tissu hépatique. Il peut parfois déclencher des douleurs plus ou moins intenses si sa taille est trop importante.

Shunts vasculaires
Passage du sang entre deux vaisseaux (shunt artério-veineux entre une artère et une veine ; et shunt veino-veineux entre deux veines) par l'intermédiaire d'une dérivation.

Les symptômes liés aux MAVH sont les suivants, énumérés par ordre de fréquence :

- **Aucun :** La plupart du temps, les anomalies vasculaires hépatiques sont totalement asymptomatiques. Seuls 5 à 8 % des patients sont décrits avec des symptômes.
- **L'hyper-débit cardiaque** lié au shunt intra-hépatique gauche-droit. Il s'agit de la complication la plus fréquente (5 %) dont l'évolution progressive peut aboutir à une insuffisance cardiaque à haut débit.
- **L'hypertension portale** est rare et peut se présenter avec un tableau d'ascite (épanchement de liquide dans l'abdomen).
- **La nécrose biliaire** se manifeste par des douleurs abdominales aiguës mimant un tableau d'infection des voies biliaires, évoluant souvent par crise mais pouvant être responsable de septicémie ou d'abcès hépatique.

Les mécanismes

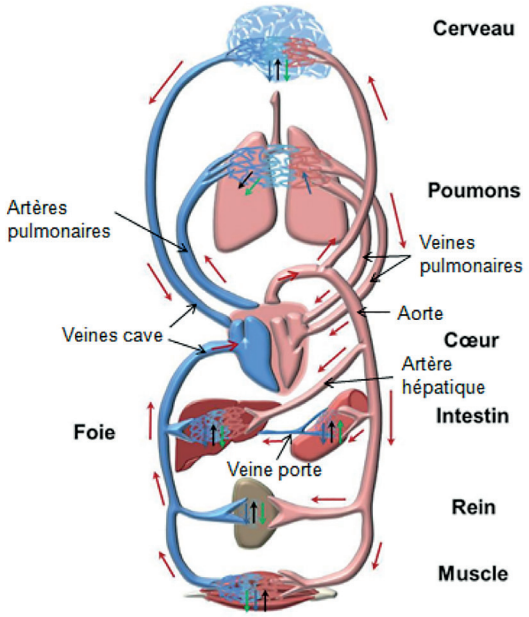
Bon à savoir

La circulation sanguine au niveau du foie

Le foie représente 10 % du réseau vasculaire de l'organisme. Il est traversé chaque minute par 1,4 L de sang. Il reçoit du sang artériel oxygéné par l'artère hépatique, et du sang veineux par la veine porte. Le sang ressort par trois veines sus-hépatiques qui remontent au cœur. L'artère hépatique et la veine porte se divisent en d'importants réseaux de vaisseaux capillaires extrêmement fins.

Les malformations artério-veineuses hépatiques (MAVH)

La prolifération de vaisseaux sanguins dans le foie (shunt vasculaire) s'accompagne d'une augmentation du diamètre des artères/capillaires/veines ; le débit et la vitesse de circulation du sang au sein de l'organe vont ainsi augmenter.
Ceci va surcharger le cœur et entrainer une augmentation du débit cardiaque. Il peut être à terme responsable d'une insuffisance cardiaque. De plus, la dilatation de l'oreillette gauche favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque qui devient irrégulier (fibrillation auriculaire) et la formation de caillots dans les vaisseaux. Il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire, c'est-à-dire que les cellules du foie fonctionnent toujours normalement.



Source : Centre national de référence de la maladie de Rendu Osler, http://www.rendu-osler.fr/clinique_foie.php

Bon à savoir

La MRO atteint-elle le cœur ?
Il n'y a pas d'atteinte cardiaque directe dans la maladie de Rendu-Osler, mais indirecte en cas d'atteinte sévère du foie. C'est pourquoi l'examen cardiaque est important dans la surveillance de la MRO : l'étude du débit, du rythme et de la qualité des contractions renseigne sur cet emballement cardiaque.

2.3.1.5. Les signes neurologiques

Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAVC) sont peu fréquentes (10 à 20 %) chez les patients atteints de la MRO. Celles-ci peuvent être cérébrales ou médullaires. Elles ne donnent souvent aucun signe clinique mais peuvent se manifester de manière brutale (accidents vasculaires cérébraux / AVC), hémorragie cérébrale ou médullaire, convulsions) ou progressive (compression médullaire lente).

Attention : Deux situations neurologiques doivent faire rechercher une malformation artério-veineuse pulmonaire à l'origine de ces complications : l'abcès cérébral, et plus rarement l'accident vasculaire cérébral par embolie.

2.3.1.6. Les signes digestifs

Les malformations artério-veineuses digestives touchent près d'un tiers des patients et peuvent se traduire par une anémie par carence en fer (appelée aussi carence martiale ou carence ferriprive) ou par des hémorragies digestives extériorisées (sang dans les selles, vomissement de sang). Elles peuvent concerner l'ensemble du tube digestif : estomac, intestins, colon. Elles se révèlent souvent à partir de l'âge de 30 ans.

En synthèse

Les complications viscérales

Les complications sont dépendantes de la localisation des malformations artério-veineuses.

MAV	Complications
MAV pulmonaires	Même asymptomatiques, celles-ci peuvent entrainer : • accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou abcès cérébraux • hémoptysie : rejet de sang, à l'occasion d'effort de toux, provenant des voies aériennes sous-glottiques • hypoxémie : apport en oxygène insuffisant dans les tissus
MAV hépatiques	• insuffisance cardiaque (hyper-débit par shunt intra-hépatique) • hypertension portale • complications pseudo-biliaire d'une angiocholite douloureuse ou de biliome • nécrose biliaire
MAV neurologiques	• hémorragie aiguë
MAV digestives	• hémorragie chronique ou aiguë • anémie

Accident vasculaire cérébral (AVC)
Déficit neurologique soudain, d'origine vasculaire, causé soit par une hémorragie soit par un caillot au niveau des vaisseaux du cerveau (AVC par embolie).

Médullaire
Désigne la moelle épinière.

Angiocholite
Infection bactérienne de la bile et des voies biliaires, le plus souvent secondaire à une obstruction aiguë de la voie biliaire principale.

Biliome
Collection de bile, intra ou péri-hépatique, causée par la rupture des voies biliaires.

2.3.2. Le diagnostic paraclinique

Bon à savoir

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

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

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

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

Le PNDS pour la maladie de Rendu-Osler a été révisé fin 2017 et est disponible sur le site de l'association (onglet « Soins »).

2.3.2.1. Anémie

L'anémie est une conséquence des épistaxis et des saignements liés aux MAV digestives. Une numération formule sanguine (NFS) avec ferritinémie recherchera une anémie et/ou une carence martiale.

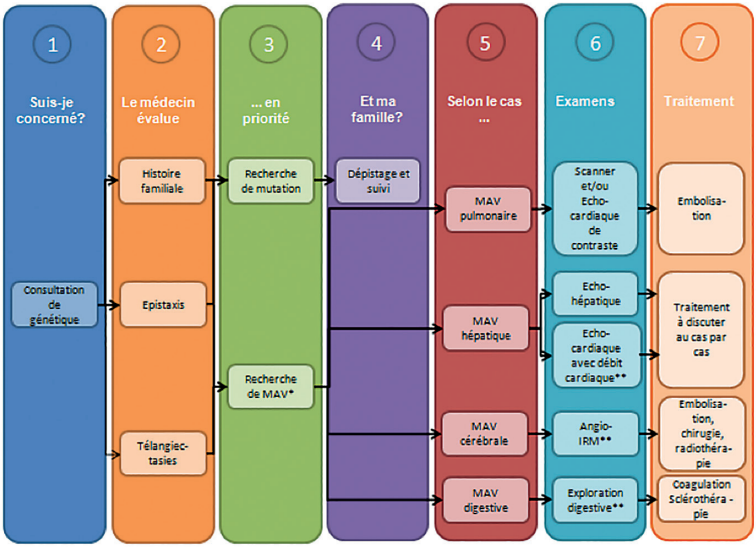
Carence martiale

Carence en fer qui s'observe suites aux hémorragies nasales et/ou digestives. Le fer est une « matière première » des globules rouges qui ne peut pas être réutilisée pour la fabrication de nouveaux globules rouges par la moelle osseuse. Le nombre de globules rouges produits sera insuffisant pour compenser les pertes hémorragiques entrainant ensuite une anémie. Dans ce contexte on parle de carence ferriprive.

2.3.2.2. Les examens complémentaires

Les examens complémentaires pour la MRO consistent en un dépistage des malformations artério-veineuses viscérales (MAV). La trame de ces examens complémentaires est illustrée dans le schéma ci-dessous.

Trame des examens complémentaires pour la maladie de Rendu-Osler



* MAV : Malformation artérioveineuse

** Il s'agit d'examens non systématiques, mais suggérés dans des cas très précis.

Source : Centre de référence de la maladie de Rendu-Osler
http://www.rendu-osler.fr/consultation_Rendu-Osler_examens.php

2.3.2.3. Les anomalies vasculaires pulmonaires

Actes techniques	Précisions médicales	Situation
Scanner thoracique	Imagerie du thorax en coupe à rayons X, sans injection de produit de contraste.	Principale méthode de détection des MAVP
Échographie cardiaque de contraste	Imagerie médicale employant les ultrasons et l'injection de microbulles d'air pour observer la vitesse du passage du sang au niveau des poumons.	Examen utilisé en priorité en pédiatrie et parfois chez l'adulte avant le scanner thoracique.

2.3.2.4. Les anomalies vasculaires hépatiques

Actes techniques	Précisions médicales	Situation
Echographie hépatique avec Doppler (écho-doppler)	Détermination des diamètres des vaisseaux, de la vitesse du sang et du sens du flux sanguin.	Principale méthode de détection des MAVH.
Echographie cardiaque	Evaluation du débit cardiaque et recherche d'autres anomalies.	Examen de surveillance à réaliser en cas d'essoufflement.
Scanner ou IRM hépatique	IRM : imagerie par résonance magnétique. Scanner : imagerie du foie en coupe à rayons X, avec injection de produit de contraste.	En fonction des résultats de l'échographie et du Doppler hépatique.
Examen biologique : gamma GT, phosphatases alcalines	Examen sanguin.	Recherche des signes de **cholestase** et confirmer le plus souvent l'absence de **cytolyse**.

Cholestase
Obstacle à l'évacuation de la bile, à l'intérieur ou à l'extérieur du foie.

Cytolyse
Destruction des cellules du foie.

2.3.2.5. Les anomalies vasculaires cérébrales et médullaires

Actes techniques	Précisions médicales	Situation
IRM médullaire	Imagerie par résonance magnétique, de la moelle épinière.	Principale méthode de détection des MAV médullaires.
IRM cérébrale	Imagerie par résonance magnétique du cerveau, avec injection d'un produit de contraste.	Principale méthode de détection des MAV cérébrales.

2.3.2.6. Les anomalies vasculaires digestives

Il n'y a pas de bénéfice à dépister systématiquement des télangiectasies de la muqueuse digestive sans signe d'appel, car les actions préventives n'ont, à ce jour, pas encore démontré leur intérêt. L'exploration digestive se justifie devant les signes suivants : hémorragie digestive extériorisée, anémie inexpliquée ou subitement aggravée, chez l'adulte comme chez l'enfant.

Actes techniques	Précisions médicales	Situation
Gastroscopie	Aussi dénommée fibroscopie gastrique ou endoscopie digestive haute. Examen de référence qui permet de visualiser l'intérieur de l'œsophage, la paroi interne de l'estomac et du duodénum et de mettre en évidence des lésions.	En cas d'hémorragies digestives et/ou d'anémie inexpliquée. Cet examen est systématique et répété (/2ans) si la MRO est liée à une mutation du gène *SMAD4*.

Actes techniques	Précisions médicales	Situation
Coloscopie	Aussi dénommée fibroscopie gastrique ou endoscopie digestive basse. Examen de référence qui permet de visualiser l'intérieur du côlon par l'intermédiaire d'une sonde.	Voir Gastroscopie.
Vidéocapsule	Technique qui permet de visualiser l'intestin grêle, non visible lors de l'endoscopie, à l'aide d'une caméra ingérée dans une capsule.	En cas de saignement digestif inexpliqué, en deuxième intention après une endoscopie œso-gastroduodénale et une coloscopie totale négatives.

2.3.3. Le dépistage génétique

2.3.3.1. L'intérêt du dépistage génétique

La recherche des mutations responsables, souvent différentes d'une famille à une autre, est longue. La connaissance de la mutation présente chez un membre d'une famille permet d'effectuer un dépistage ciblé rapide pour les autres membres de la famille, que ceux-ci présentent ou pas les symptômes caractéristiques. La confirmation de leur statut peut engager une prise en charge par la suite.

Il est important que le dépistage de la MRO soit fait si la mutation familiale est connue, ainsi qu'un suivi régulier, pour pouvoir prévenir des éventuelles complications de la maladie.



Important ! *Même si une mutation génétique est découverte chez un individu, mais que celui-ci ne présente aucun signe clinique, cette personne ne sera pas considérée comme atteinte de la MRO, mais devra avoir un suivi régulier.*

2.3.3.2. Où et comment ?

Les consultations génétiques se font dans les différents centres de compétences répartis sur le territoire (voir p 77).

Témoignage

Consultation bilan à l'hôpital Ambroise Paré de Boulogne Billancourt

Muni de ses documents médicaux, des résultats d'une prise de sang effectuée en amont, le patient arrive le matin, dans ce grand bâtiment aux multiples ailes, un peu intimidant, l'hôpital Ambroise Paré de Boulogne-Billancourt. Il est rapidement orienté vers l'hôpital de jour qui conduit cette consultation-bilan prévue pour durer la journée entière. Celle-ci débute par un entretien explicatif et clinique avec un pneumologue et la pose d'un cathéter qui servira à plusieurs usages par la suite. Nous sommes quelques patients à être convoqués le même jour. Alors commence un parcours assez varié. La matinée est dédiée à divers examens : un scanner thoraco-abdominal (avec injection d'un produit de contraste par le cathéter) destiné à repérer les malformations artério-veineuses, des tests d'effort pour mesurer les fonctions respiratoires, une échographie cardiaque avec injection de microbulles dont le temps de transit est mesuré afin de repérer d'éventuels shunts pulmonaires, un examen ORL avec observation de l'état des muqueuses du nez et des sinus, une prise de sang pour le test génétique. L'après-midi est destinée à une succession d'entretiens avec différents spécialistes, généralement très bienveillants et prêts à fournir un maximum d'explications : ORL, dermatologue (qui compte toutes les télangiectasies présentes sur le corps), gastroentérologue, radio neurologue et la généticienne qui explique en détail le principe du dépistage génétique et les informations principales sur la maladie de Rendu-Osler. La journée se termine sans vraiment de conclusion lorsque le parcours est terminé. Quelques jours plus tard, un compte rendu, agrémenté de recommandations, est envoyé.

Pour les enfants, le parcours-bilan est similaire. Une pommade est prescrite avec la convocation afin d'insensibiliser l'endroit où la prise de sang sera faite. La journée débute par la rencontre avec un pédiatre qui suit le bilan. Les jeunes enfants ne sont pas soumis au scanner pour éviter l'exposition aux radiations. ***Didier,*** *56 ans*

2.3.3.3. Combien de temps faut-il attendre pour avoir le résultat ?

La recherche de mutation est de 3 à 12 mois pour le premier membre d'une famille se faisant dépister. Lorsque la mutation familiale a été identifiée, le délai est réduit de 2 à 3 mois pour les autres membres de la famille.

De nouvelles technologies et modes de séquençage génétique permettent aujourd'hui d'accélérer la recherche de mutation. Il faut garder à l'esprit que le facteur limitant reste souvent la capacité de traitement des dossiers des équipes médicales ou de recherche.

2.3.3.4. La prise en charge

La maladie de Rendu-Osler est une affection qui peut être prise en charge à 100 %, mais ce n'est pas systématique. Après une reconnaissance de la pathologie (démarche à faire auprès du médecin traitant avec le document Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) qui explique l'importance du suivi), la prise en charge par la Sécurité sociale dépend de la sévérité de la maladie.

2.4. Évolution et traitement

La MRO est due à une altération génétique qu'il est impossible, à l'heure actuelle, de corriger. Sa prise en charge médicale consiste donc à surveiller et traiter séparément chacun des symptômes cliniques, ce qui suppose la collaboration et l'intervention de praticiens de spécialités différentes qui connaissent la pathologie : radiologue, ORL (Oto-rhino-laryngologiste), pneumologue, hépato-gastro-entérologue, cardiologue, neurologue, hématologue ...

Il est essentiel que les patients soient suivis dans un centre de référence ou un centre de compétences de la MRO (voir la liste des centres p 77), idéalement de manière annuelle, en collaboration avec le médecin traitant.

2.4.1. Les épistaxis

Les saignements de nez peuvent être particulièrement graves dans la MRO du fait de leur abondance, de leur répétition ou de leur durée. Les malades y sont habitués et ont souvent une anémie sévère quand ils arrivent aux urgences.

Témoignage

Toutes les 6 à 8 semaines, je dois aller aux urgences lors de longues épistaxis. Je suis très vigilant à ne pas trop tarder à demander à ma femme de me conduire à l'hôpital, car je sais qu'au bout d'environ 90 minutes d'hémorragie, je vais faire une succession de malaises qui rendront la situation plus difficile à gérer.

Afin que ma prise en charge aux urgences soit immédiate, j'adopte, depuis quelques années, « l'astuce » consistant à saigner dans une seule et même cuvette : cela permet au corps médical de se rendre compte immédiatement de l'importance de l'hémorragie et ainsi d'être « pris au sérieux » par les urgentistes.

Arrivé aux urgences, je suis très attentif ..., quand je garde ma lucidité, à ce que le méchage du nez soit effectué avec des mèches résorbables, faute de quoi, retirer la mèche après l'épistaxis risque de provoquer une nouvelle hémorragie. ***Gilles,*** *63 ans*

Traitements des épistaxis

	Recommandé	À éviter
En prévention	Les mesures évitant le dessèchement des muqueuses : • systèmes humidificateurs de l'air ambiant, • humidification pluriquotidienne avec du sérum physiologique, • mise en place de pommade grasse (type pommade pour application nasale, vaseline, spray nasal…).	Éviter les traumatismes locaux par grattage ou mouchage trop énergique.

Les premiers gestes	La compression manuelle du nez pendant 10 minutes est parfois suffisante pour arrêter une hémorragie nasale spontanée.

	Recommandé	À éviter
Aux urgences	• Un méchage avec des **mèches résorbables** au niveau des fosses nasales. • Si ce tamponnement est efficace, la gaze résorbable est laissée en place sous couverture d'une **antibioprophylaxie** indispensable jusqu'au délitement complet de la gaze résorbable en effectuant par la suite tous les jours des humidifications régulières au sérum physiologique.	• Un méchage avec des mèches non résorbables. • Les cautérisations électriques ou chimiques dans la mesure où elles participent à la « dévascularisation » et favorisent à long terme une perforation de la cloison nasale. • L'intubation nasotrachéale.

	Recommandé	À éviter
Traitement médicaux	• Les traitements médicaux de type thrombostatiques semblent pouvoir améliorer l'**hémostase**. Les agrégants plaquettaires de type étamsylate sont indiqués dans le traitement des saignements par fragilité capillaire. Néanmoins, aucune étude spécifique n'a été réalisée dans le cadre de la MRO. • Anti-fibrinolytique (acide tranexamique), pour lequel un effet positif a été démontré à la posologie 1gr x3 par jour avec une diminution modérée de la durée des épistaxis.	• Les traitements anticoagulants ou anti-agrégants ne sont pas une contre-indication absolue. L'évaluation bénéfices/risques doit être discutée au cas par cas.

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

Traitements thérapeutiques et chirurgicaux	Bien que les données actuelles ne permettent pas de définir une stratégie, des traitements chirurgicaux peuvent être proposés : **Premièrement** : • la photo-coagulation par laser • des injections de colles biologiques, des injections de produits sclérosants **Deuxièmement :** • l'**embolisation** sous endoscopie nasale, selon le système artériel : en cas de jetage arrière, l'artère sphénopalatine peut être embolisée. Concernant l'artère ethmoïdale, l'embolisation peut être dangereuse du fait de la proximité de l'œil et de la possibilité de migration du produit vers le système nerveux. Mieux vaut alors ligaturer. • l'opération de Saunders : rhinoplastie consistant en l'épluchage du maximum possible de la muqueuse nasale, puis le retapissage de la cavité par muqueuse ou peau prise dans la bouche ou sur la cuisse. Une recolonisation des muqueuses par les angiomes a été décrite. • l'obstruction de Young : fermeture d'une ou des fosses nasales.

Antibioprophylaxie
L'utilisation d'un antibiotique afin de prévenir l'éventuelle survenue d'une infection susceptible d'être dangereuse.

Hémostase
Ensemble des mécanismes qui assurent le maintien du sang à l'intérieur des vaisseaux et, en particulier, des phénomènes qui déterminent l'arrêt du saignement lorsqu'un vaisseau est blessé.

Embolisation
Procédure qui consiste à injecter dans le vaisseau anormal un produit pour bloquer celui-ci et ainsi arrêter ou prévenir un saignement.

Bon à savoir

Il existe des microbes dans le nez. Les mèches résorbables peuvent favoriser leur prolifération lors du méchage. Cette opération est donc à faire dans un environnement « sain » et un traitement antibiotique est préconisé. Il est impératif d'utiliser des mèches adaptées, et non pas du coton ou autre matériel.

Embolisation

L'embolisation n'est jamais définitive. En effet, celle-ci active l'angiogenèse. Les nouveaux vaisseaux formés seront plus petits et non-embolisables. Les épistaxis reviendront.

Pour les femmes : les œstrogènes à forte dose sont déconseillées – les traitements hormonaux à base d'éthinylestradiol sont à prendre en considération. Après la ménopause, le tamoxifène et le raloxifène peuvent présenter un intérêt. Ces questions sont en cours de discussion.

Trucs et astuces

Hygiène du nez hémorragique

Pas besoin d'acheter du sérum physiologique en pharmacie. On peut le faire soi-même avec de l'eau minérale pauvre en ions, salée à 9 g de sel/litre, maintenue au frais si possible. Il est préférable d'utiliser du chlorure de sodium acheté en pharmacie (avec un soin particulier de le garder propre) car le sel de table peut contenir toute sorte d'impureté. L'humidification du nez est primordiale !

2.4.2. Les anémies

L'anémie ou carence martiale chronique, c'est-à-dire une carence en fer, causée par des hémorragies abondantes et rapprochées, peut être corrigée par un apport de fer par voie orale (per os) ou par intraveineuse. Cette dernière est mieux assimilée par l'organisme. Pour évaluer les besoins en fer, il faut faire un dosage régulier de son **taux de ferritine.**

En général, le taux de ferritine chute avant celui d'hémoglobine, justifiant une supplémentation en fer. Des transfusions sanguines sont nécessaires dès lors que le taux d'hémoglobine descend en dessous de 8 g/dl. Une anémie non expliquée par les saignements de nez justifie une exploration digestive haute et basse. La découverte dans cette zone de télangiectasies hémorragiques peut donner lieu à une cautérisation locale.

Il ne faut pas mésestimer l'impact d'une anémie prolongée sur l'organisme.

Témoignage

Mes épistaxis à répétition créent une carence en fer qui devient vite épuisante, et m'empêchent bien souvent d'accomplir tout effort physique. Pour réduire cette anémie et « remonter plus vite la pente », le centre de compétences Rendu-Osler qui me suit, me préconise, depuis 2011, une supplémentation de fer par perfusion en Intra-Veineux. C'est beaucoup plus efficace que les comprimés de fer et moins perturbant pour les intestins.

De 2011 à 2013, ces perfusions étaient faites à domicile par une infirmière. Depuis 2013, les perfusions doivent se faire en milieu hospitalier. Toutes les 4 à 6 semaines, je vais donc à l'hôpital de jour avec les résultats d'une prise de sang qui indiquent notamment mon taux de ferritine (la ferritine représente le stock de fer). Avec ces résultats, les médecins calibrent le bon dosage de fer à perfuser. La perfusion, en elle-même dure environ une demi-heure.

Je n'ai jamais eu d'effets secondaires, mais il peut y en avoir pour certains patients, notamment des microfissures osseuses.

Cette supplémentation nécessite bien sûr de suivre régulièrement son niveau de Ferritine. ***Gilles,*** *63 ans*

2.4.3. Les télangiectasies cutanées

La prise en charge, adaptée en fonction de la gêne du patient, peut être médicale ou chirurgicale. Par exemple, un dermatologue connaissant la MRO, pourra les réduire au moyen de lasers adaptés au stade de développement des télangiectasies. Ces actes sont pris en charge par la Sécurité sociale si une demande d'entente préalable auprès de la Sécurité sociale a été faite auparavant.

Bon à savoir

Pour empêcher le saignement des télangiectasies sur les lèvres, il faut éviter de manger des aliments « râpeux » qui peuvent entrainer des lésions muqueuses (croûte de pain, pain grillé, etc.).

Les télangiectasies de la langue / bouche / gencives peuvent être traitées au laser ou ligaturées en fonction de leur localisation. Celles-ci sont constamment humidifiées et donc saignent moins.

2.4.4. Les télangiectasies ou MAV digestives

Le traitement endoscopique des télangiectasies gastro-intestinales hémorragiques utilise soit la coagulation au laser plasma argon, soit des produits sclérosants. En cas d'endoscopie, une antibioprophylaxie de type endocardite infectieuse est recommandée chez les patients porteurs de MAV pulmonaires.

Endoscopie
Méthode de diagnostic ou d'intervention à l'aide d'un tube muni d'un éclairage et d'une caméra vidéo. Elle se fait par les voies naturelles lorsque cela est possible, autrement par incision.

2.4.5. Les MAV pulmonaires

Tout patient porteur de MAVP doit être informé :

- du risque infectieux, et doit bénéficier d'une antibioprophylaxie avant tout traitement invasif (y compris dentaire) ;
- du risque d'embolie paradoxale qui contre-indique la pratique de la plongée sous-marine avec bouteille (même si les MAV ont été embolisées).

Le traitement des MAVP est toujours indiqué si le geste est techniquement possible.

Le traitement de choix des MAVP dont le vaisseau afférent est accessible techniquement est la vaso-occlusion de l'artère afférente pendant une artériographie. Chez l'adulte, il est recommandé de réaliser cet examen sans anesthésie générale.

Les MAVP découvertes chez la femme enceinte peuvent être vaso-occluses en cours de grossesse par des équipes expérimentées et multidisciplinaires en cas de retentissement vital maternel et/ou fœtal (voir le chapitre Suivi sur la grossesse p 32).

Embolisation d'une MAVP



Source : Présentation 'Les signes cliniques de la MRO, les MAVP' de Pr Plauchu

Antibioprophylaxie
L'utilisation d'un antibiotique afin de prévenir l'éventuelle survenue d'une infection susceptible d'être dangereuse.

Vaso-occlusion
Opération non chirurgicale faite grâce à l'introduction d'un cathéter dans une artère. Ce geste est réalisé par les radiologues interventionnels.

Bon à savoir

Embolisation pulmonaire et compatibilité avec divers contrôles

Les coils utilisés lors de l'embolisation ne sont plus détectables aux portiques de sécurité, et, n'étant pas en acier, ils sont même compatibles avec les examens IRM.

2.4.6. Les MAV hépatiques

Stase biliaire
Rétention de la bile qui n'est plus évacuée par la voie normale en raison d'une obstruction des canaux biliaires.

Les MAV hépatiques peuvent évoluer lentement vers des malformations intra-hépatiques, des dilatations des systèmes veineux porte et sus-hépatique, et une stase biliaire.

Les mesures chirurgicales (ligature de l'artère hépatique) ou interventionnelles (embolisation de branches de l'artère hépatique) sont contre-indiquées actuellement. Elles sont encore à évaluer mais elles comportent un risque de nécrose des voies biliaires.

Actuellement le traitement des atteintes hépatiques sévères repose soit sur la transplantation hépatique, soit sur la perfusion de Bevacizumab. La transplantation hépatique devra être discutée au cas par cas.

Anti-angiogénique
Qui empêche la création de nouveaux vaisseaux sanguins.

Des essais thérapeutiques menés depuis 2009 par le centre national de référence pour la MRO ont conduit à l'établissement d'un protocole utilisant le Bevacizumab par voie intraveineuse (essai METAFORE – voir p 38). Les propriétés anti-angiogéniques de ce médicament contribuent à réduire la croissance anormale des vaisseaux sanguins dans le foie et à diminuer les conséquences cardiaques de cette complication. Le Bevacizumab n'agit pas sur les grosses MAV mais au niveau des shunts sur les petits capillaires. La réduction des shunts capillaires entraîne une réduction de la dilatation artério-veineuse en amont et en aval des capillaires. D'autres études sont en cours pour confirmer cette efficacité.

Témoignage

Je suis atteinte de la maladie de Rendu Osler et l'hôpital était ma « résidence secondaire » pendant une dizaine d'années tant les effets de cette maladie se manifestaient (épistaxis, malformations artério-veineuses hépatiques sévères).

Un soir, en 2005, le Professeur m'annonce qu'un foie compatible me serait greffé le lendemain de son appel. Ce fut un soulagement car j'avais l'impression que mes jours étaient comptés. Je sentais un grand vide, mais j'espérais toujours des jours meilleurs.

10 h d'opération non-stop... La réussite n'était pas encore au bout du chemin ; des inquiétudes de la part du corps médical suscitaient de nombreuses questions avant que je ne fasse surface au bout d'une dizaine de jours. Ce nouveau foie ne fut pas pour moi accepté tout de suite dans mon esprit... J'avais l'impression que c'était un corps étranger qui ne m'appartenait pas. Mais je pensais à celui qui m'en avait fait don. Alors tout changeait pour moi ; j'avais du respect et de l'admiration pour ce donneur qui avait osé me léguer un organe, son foie, pour redonner vie à un être qui s'écroulait.

Réapprendre à boire, à manger, à parler, à bouger, à s'asseoir, à marcher, tous ces efforts contribuaient à ma guérison. J'éprouvais le désir d'aller toujours plus vite, toujours plus loin. J'avais envie de vivre...

11 ans 1/2 ont passé depuis cette greffe. Ma vie a complètement changé. Je participe à tant d'évènements, je suis engagée et j'organise tant de choses... J'ai même parcouru 250 kms sur le chemin de Compostelle. Mes épistaxis se font rares et lorsqu'elles se produisent (1 fois par an, de manière importante), j'essaie de rester zen dans toutes les situations. Se détendre, marcher, mener une vie saine, dormir, faire la sieste, font partie du quotidien. ***Christine,*** *74 ans*

Le retentissement des MAVH est surtout cardiaque et donc souvent trompeur. Le traitement médical sera adapté à la manifestation :

- cardiaque (hyper-débit par shunt intra-hépatique) : traitement de l'insuffisance cardiaque, correction de l'anémie, prise en charge de l'arythmie ;
- hypertension portale : traitement des varices œsophagiennes, de l'ascite ;
- pseudo-biliaire d'une angiocholite douloureuse (chirurgie) ou de biliome.

2.4.7. Les MAV neurologiques

Le traitement des MAV cérébrales et médullaires n'est pas systématique et doit être fait dans un centre expérimenté dans les maladies neuro-vasculaires.

Différentes techniques peuvent être utilisées : embolisation, chirurgie et radiothérapie (pour les MAV non hémorragiques). Pour les MAV hémorragiques, l'embolisation ou la chirurgie sont préconisées.

Biliome
Collection de bile, intra ou péri-hépatique, causée par la rupture des voies biliaires.

Embolisation
Procédure qui consiste à injecter dans le vaisseau anormal un produit pour bloquer celui-ci et ainsi arrêter ou prévenir un saignement.

2.5. Suivi

Les objectifs du suivi sont de surveiller l'évolution de la maladie mais aussi d'informer le malade sur les protocoles cliniques et thérapeutiques en cours. Ce suivi se fait principalement au sein d'un centre labellisé pour la maladie de Rendu-Osler (voir la liste des centres p 77).

Le tableau ci-dessous présente un suivi type de l'évolution de la maladie proposé par le PNDS, lequel sera à réajuster au cas par cas.

PNDS
Protocole National de Diagnostic et de Soins.
(Voir p 20)

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

Consultation en cardiologie	• Tous les ans en cas de retentissement clinique de l'atteinte hépatique (dyspnée).
Consultation en neurologie et IRM cérébrale et médullaire	• En fonction des symptômes. • IRM cérébrale et médullaire réalisée 1 fois, non contrôlée en cas de normalité. • En cas d'anomalie, le rythme de surveillance est à rediscuter, en fonction des lésions, par un centre expert.

2.5.1. Grossesse, accouchement et allaitement

La maladie de la future maman peut avoir des conséquences sur le déroulement de la grossesse et par conséquent sur le développement du fœtus. Les modifications subies par le corps de la maman durant la grossesse peuvent amener la révélation ou une aggravation de certaines manifestations de la maladie. Par ailleurs, certaines investigations, certains examens diagnostiques et actes thérapeutiques peuvent être rendus difficiles ou impossibles par la grossesse elle-même, soit parce qu'ils comportent un risque pour le fœtus (radiation) soit parce qu'ils créent un inconfort rendant certaines interventions malaisées.

Il est donc capital que le diagnostic et la prise en charge de la MRO soient faits avant une grossesse dans un centre expert.

Si la maladie de la future maman n'est pas connue et est découverte pendant la grossesse, il est indispensable de prévoir une consultation dans un centre expert (voir la liste des centres p 77).



2.5.1.1. Interactions grossesse – MRO

La MRO entraine des conséquences sur la grossesse du fait des possibles anémies et des malformations artério-veineuses. Parallèlement, les changements hormonaux observés pendant la grossesse entrainent des remaniements des vaisseaux sanguins et un hyper débit sanguin. Les conséquences possibles de cette double interaction sont diverses et plus sensibles en fin de grossesse ou lors de l'accouchement :

- augmentation en nombre ou amplification en volume des malformations artério-veineuses et des shunts, dont les conséquences peuvent être, par exemple, une hypoxémie, (diminution de la quantité d'oxygène transportée dans le sang) et une majoration de l'hyper débit cardiaque pouvant entrainer une détresse respiratoire ou des défaillances cardiaques ;
- même si la plupart des grossesses se déroulent normalement, cette période doit être considérée « à risque ».

Il faut cependant noter que le fœtus se défend mieux de l'hypoxémie que la mère : l'hémoglobine fœtale capte mieux l'oxygène que l'hémoglobine maternelle. Par ailleurs, l'utérus ou le placenta ne peuvent pas être atteints par la MRO.

2.5.1.2. Examens médicaux de diagnostic et interventions pendant la grossesse

Parmi les examens de diagnostic ou de suivi d'une intervention en cours de grossesse, sont déconseillés ou interdits ceux faisant usage d'irradiation ou de l'usage d'un produit de contraste. Cela comprend la radiographie standard, le scanner, la radiologie interventionnelle et la scintigraphie. A l'opposé, l'échographie et l'IRM sans produit de contraste (gadolinium) ne sont pas contre-indiquées.

2.5.1.3. Une anticipation et un suivi régulier

Anticiper la grossesse s'avère donc crucial pour une personne atteinte de la MRO. Celle-ci permet un diagnostic complet pouvant entrainer, si nécessaire, certaines interventions préventives. Il est donc conseillé de dépister les MAV qu'elles soient pulmonaires, médullaires (si péridurale), ou hépatiques. Avant la grossesse, les techniques d'imagerie avec ou sans irradiation, avec ou sans produit de contraste sont envisageables.

La deuxième prise en charge importante tient **au suivi de la grossesse par une équipe médicale spécialiste de la MRO** afin de prévenir les éventuelles complications au cours de celle-ci et au moment de l'accouchement. Des interventions en cours de grossesse restent possibles permettant de contrôler des situations d'urgence. Enfin, il apparait important de compléter le suivi de la grossesse par des examens quelques mois après l'accouchement.

Les médecins estiment que ces recommandations ont permis de diminuer significativement les risques pouvant être associés aux grossesses de femmes atteintes de la MRO et ont permis à celles-ci de concevoir cet évènement avec sérénité.

Il n'y a aucune contre-indication à l'allaitement liée à la MRO.

Le diagnostic prénatal n'est pas indiqué, en raison du problème éthique qu'il pose. De plus, la loi autorisant ce diagnostic ne s'applique qu'à de très graves maladies incurables, causes de malformations très sévères.

2.5.2. Prise en charge de l'enfant

2.5.2.1. Diagnostic

Chez l'enfant qui ne présente aucun signe, le diagnostic génétique peut être proposé après l'âge de 5-6 ans.

Il est important de préparer l'enfant à ce dépistage en lui expliquant le motif de la consultation, en lui donnant des informations adaptées à son âge et en répondant à ses questions. La présence des deux parents lors de la consultation est fortement souhaitable. Idéalement une consultation avec un psychologue doit être proposée.

Il peut être proposé de faire un dépistage sur sang de cordon, mais il n'est pas systématique. Il est à envisager au cas par cas et a pour objectif de proposer une IRM cérébrale et médullaire entre 1 et 6 mois. Toutefois, son intérêt n'a pas été démontré.



2.5.3. Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)

L'éducation thérapeutique du patient (ETP), partie intégrante d'un parcours de soins dans un centre de compétences, vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

L'ETP commence à concerner certains malades Rendu-Osler et éventuels accompagnants, dans des centres de compétences (une première expérience d'ETP a vu le jour fin 2018 à Bordeaux et pourrait se déployer ensuite dans d'autres centres).

L'ETP se déroule en plusieurs phases :

- un entretien diagnostic individuel avec des professionnels de santé afin d'évaluer le besoin d'acquisition de compétences et de fixer des objectifs pédagogiques ;
- des séances en petits groupes de patients Rendu-Osler, permettant d'acquérir ces compétences. Le programme de ces ateliers aborde en général des thèmes comme : exprimer son vécu de la maladie, mieux comprendre la pathologie et ses complications, mieux se surveiller et prévenir ces complications, aider le patient à gérer son anémie et ses traitements, comment informer sa famille, savoir réagir face à une situation d'urgence, quelle alimentation conseillée ou proscrite, etc...

Renseignez-vous auprès de votre centre de compétences pour savoir s'il a mis en place un programme ETP pour les Rendu-Osler de votre région. Si ce n'est pas le cas, votre demande, ajoutée à d'autres, pourrait l'inciter à s'engager dans cette démarche.

2.5.4. Don d'organes et de tissus

Il est important d'indiquer qu'il n'existe pas de contre-indication de principe au don d'organes et de tissus post-mortem, même pour les personnes malades. En cas de décès, l'équipe médicale en charge du donneur sera seule juge et évaluera, au cas par cas, les organes et tissus pour s'assurer de la faisabilité du prélèvement. Le prélèvement peut être envisagé même sur certains donneurs sous traitement médical, ou qui ont des antécédents médicaux lourds.

Il n'y a pas de risque de transmission de la MRO par le don d'organes ou de tissus.

Pour plus de renseignements, contacter l'agence de biomédecine : www. agence-biomedecine.fr.

Perspectives 3

3.1. La recherche 37

3.1.1. La recherche fondamentale 37

3.1.2. La recherche clinique 37

3.1.2.1. Mesure de la qualité de vie des patients 38

3.1.2.2. Essais thérapeutiques 38

3.2. Structuration de la prise en charge multidisciplinaire de la maladie de Rendu-Osler 40

3.2.1. Le plan national maladies rares 40

3.2.1.1. Le 2e plan national maladies rares 2011-2016 41

3.2.2. Structuration des soins 42

3.2.2.1. Le centre national de référence 42

3.2.2.2. Les centres de compétences 43

3.2.2.3. Le réseau 43

3.2.3. La filière FAVA-Multi : maladies vasculaires rares avec atteinte multi-systémique 43

3.2.4. Au niveau européen 46

3.2.4.1. Le Réseau Européen de Référence VascERN 46

3.2.4.2. ePAG (groupe européen de représentants de patients) 47

3.2.5. Les associations de patients 47

3.2.5.1. AMRO-HHT-France 47

3.2.5.2. HHT Europe 48

3.1. La recherche

3.1.1. La recherche fondamentale

La recherche fondamentale tend à expliquer et comprendre les mécanismes intervenant dans la genèse et les différentes manifestations des maladies. Elle n'a pas d'impact direct et immédiat sur la prise en charge quotidienne des patients mais c'est à partir de la compréhension de ces mécanismes, que l'on peut envisager la mise au point de nouveaux traitements et améliorer le suivi des malades.

Dans le cadre de la MRO, la recherche fondamentale s'organise principalement autour des axes suivants :

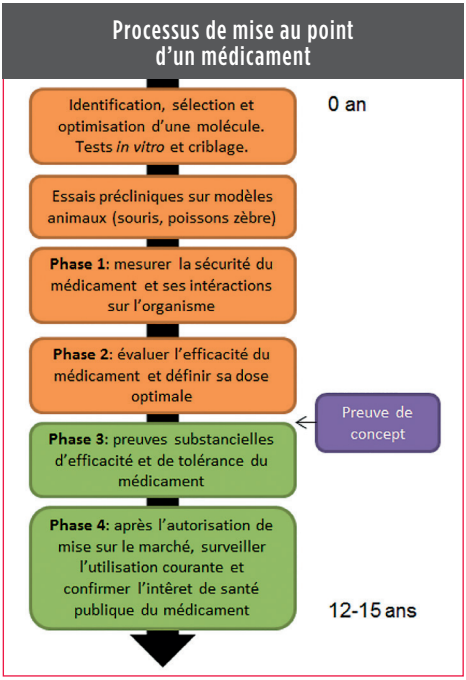
- la recherche en génétique afin de mettre en évidence de nouveaux gènes impliqués dans la MRO et l'amélioration du diagnostic ;
- la recherche autour de la voie signalisation BMP9/BPM10, affectée par les mutations génétiques de la MRO ;
- la recherche autour de l'apparition des MAV et des mécanismes de l'angiogenèse ;
- l'identification des cofacteurs entrainant les formes variées de manifestation de la MRO pour une mutation donnée.

3.1.2. La recherche clinique

La recherche clinique dans la maladie de Rendu-Osler se développe. Elle porte sur plusieurs domaines. Les priorités sont :

- la mesure de la qualité de vie des patients ;
- les essais thérapeutiques avec les nouveaux médicaments, notamment pour le traitement des épistaxis.

La recherche clinique s'organise au plan national et international. La liste complète des projets de recherche peut être trouvée sur les sites d'Orphanet (niveau européen) et du centre de référence (niveau national). Voici quelques exemples.



3.1.2.1. Mesure de la qualité de vie des patients

Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la MRO (S. Fourdrinoy, Lyon, 2016-2018)

Objectifs :

- Création d'un outil simple, en auto-passation ;
- Adapté aux signes spécifiques de la MRO, prenant en compte la dimension de la transmission et du vécu familial ;

Ce projet est cofinancé par l'AMRO-HHT-France.

3.1.2.2. Éssais thérapeutiques

> ***Bon à savoir***
>
> Pour que les essais thérapeutiques soient fiables et que l'efficacité du médicament soit reconnue, ceux-ci doivent être randomisés et contre placebo. C'est-à-dire qu'une partie des sujets va recevoir le médicament et que l'autre va recevoir un placebo. Le tirage au sort se fait par ordinateur. Le médecin qui suit les patients lors de l'essai ne connait pas toujours cette répartition.

Les essais terminés

Etude METAFORE : Efficacité du Bevacizumab en intraveineux dans les formes hépatiques graves de la MRO (Dr Dupuis-Girod, Lyon, 2009-2012)

Le Bevacizumab est un anticorps dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. C'est un inhibiteur de l'angiogenèse, qui ralentit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

Le critère de jugement principal de l'étude était la diminution de l'index cardiaque en rapport avec l'atteinte hépatique après 3-6 mois de traitement. Les résultats sur l'index cardiaque ont été très positifs. Les épistaxis ont été également nettement améliorées. La durée de l'efficacité est transitoire et variable en fonction des patients. Ce projet a été cofinancé par l'AMRO-HHT-France.

Etude ALEGORI : Efficacité du Bevacizumab en spray nasal (Dr Dupuis-Girod, Lyon, 2015-2016)

Etude de Phase 2-3 (voir le schéma de la page précédente sur le processus de mise en place des médicaments).

Cette étude a démontré que le Bevacizumab en spray nasal suivant le protocole choisi n'était pas efficace pour la réduction des épistaxis, car son absorption par spray est probablement très modérée. Ce projet a été cofinancé par l'AMRO-HHT-France.

Etude TEMPO : Efficacité du Timolol en spray nasal pour le traitement des épistaxis (Dr Letievant et Dr Dupuis-Girod, Lyon, 2015-2017)

Etude de Phase 2-3.

Le Timolol est un bétabloquant commercialisé sous forme de collyre pour le traitement des glaucomes. Des propriétés anti-angiogéniques ont été mises en évidence pour le traitement des hémangiomes infantiles. L'étude n'a pas mis en évidence une diminution des épistaxis avec le traitement testé (pulvérisations deux fois par jour pendant 28 jours).

Les essais en cours à partir de 2017

Etude BABH : Efficacité du Bevacizumab en intraveineux chez les patients avec des hémorragies sévères (nasales et digestives) (Dr Dupuis-Girod, Lyon, 2017-2019)

Etude de Phase 3, multicentrique (Lyon, Paris, Montpellier, Angers) sur 24 patients.

Le critère de jugement principal sera le nombre de transfusions sanguines avant et après le traitement.

Etude EPERO : Efficacité du Propanolol dans la prise en charge des épistaxis (Dr Contis, Bordeaux, 2017-2019)

L'objectif de cette étude est de vérifier l'hypothèse de recherche suivante : le propranolol, béta-bloquant non cardio sélectif avec des propriétés anti-angiogéniques, pourrait réduire l'intensité et la fréquence des épistaxis de patients porteurs d'une maladie de RO.

Ce projet est cofinancé par l'AMRO-HHT-France.

Etude TACRO : Efficacité du Tacrolimus en pommade nasale pour le traitement des épistaxis (Dr Dupuis-Girod, Lyon, 2017-2019)

Etude de Phase 1-2, multicentrique (Lyon, Clermont-Ferrand, Montpellier) sur 48 patients.

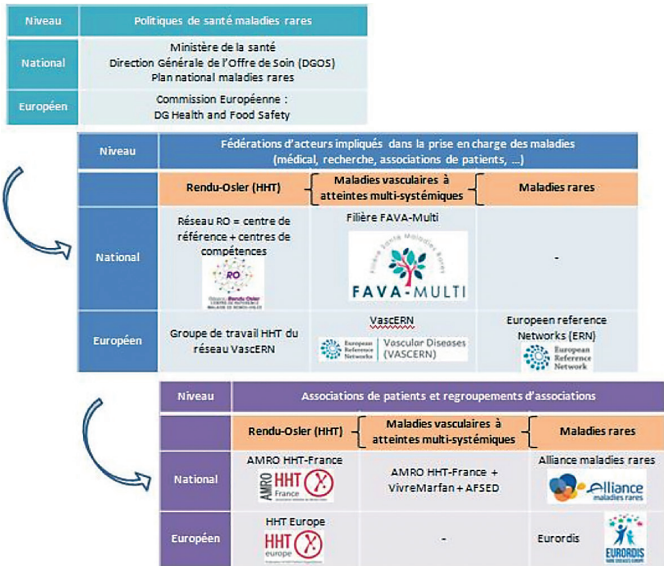


Le Tacrolimus est un immunosuppresseur qui a un effet anti-angiogénique. Il a montré une diminution des saignements chez les patients ayant eu une greffe de foie. Des essais in vitro ont montré des mécanismes d'action encourageants pour une utilisation dans la MRO. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la pommade de Tacrolimus en administration nasale sur la durée des épistaxis. Ce projet est cofinancé par l'AMRO-HHT-France.

Bon à savoir

Si vous souhaitez prendre part à un essai thérapeutique, veuillez le signaler à votre médecin du centre de compétences de la MRO.

3.2. Structuration de la prise en charge multidisciplinaire de la maladie de Rendu-Osler



Structuration de la prise en charge multidisciplinaire de la maladie de Rendu-Osler

3.2.1. Le plan national maladies rares

Une maladie rare est une affection frappant un nombre restreint de personnes, à savoir moins d'une personne sur 2000 selon le seuil admis en Europe ; en France, on dit qu'une maladie est rare si moins de 30 000 personnes en sont atteintes. La MRO concerne environ 10 000 personnes en France.

Depuis 1995, les maladies rares ont été reconnues priorité de santé publique. Le ministère chargé de la santé mène de nombreuses actions pour la prise en charge des maladies rares, notamment les mesures destinées à faciliter la vie des personnes atteintes : organisation de la prise en charge des malades (soins, recherche, médicaments orphelins), intégration dans la vie scolaire et professionnelle, aides financières et humaines. Ces actions ont été définies dans trois Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR) successifs.



3.2.1.1. Le 3e plan national maladies rares 2018-2022

Depuis 2004, deux plans nationaux successifs ont conforté le leadership français dans la lutte contre les maladies rares notamment par la création de 23 filières de santé s'appuyant sur 387 centres de référence et 1800 centres de compétences pour un suivi global et au plus proche des personnes malades. Afin d'aller encore plus loin, un 3e plan national a été mis en œuvre avec l'ambition de partager l'innovation, d'avoir un diagnostic et un traitement pour chacun.

Les priorités de ce plan national portent sur :

- **la réduction de l'errance et de l'impasse diagnostiques** avec l'objectif de dépister plus précocement les maladies, de débuter les prises en charge au plus tard un an après la 1ère consultation par un spécialiste (au lieu de 5 pour plus d'un quart des personnes) et de faciliter l'accès aux traitements utiles ;
- **une prévention élargie** des maladies rares en facilitant la mise en place de nouveaux dépistages néonataux validés par la haute Autorité de santé et en priorisant, en lien avec le plan France médecine génomique 2015, l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit pour la réalisation de diagnostics de certitude ;
- **le rôle accru des filières de santé maladies rares** pour coordonner les actions des multiples acteurs concernés (équipes de soins, médico-sociales et éducatives, de dépistage et de recherche, partenaires associatifs, réseaux européens de référence…), accompagner certaines étapes-clés comme l'annonce du diagnostic, la transition adolescent-adulte, les situations d'urgence et promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares ;
- **un parcours plus lisible** pour les personnes malades et leur entourage par une information renforcée sur des ressources parfois encore méconnues (Orphanet, Maladies rares info services, associations…) et la création de plateformes de coordination en outre-mer, d'expertise dans les centres hospitaliers universitaires ;

- **le partage des données** pour renforcer la recherche et l'émergence et l'accès à l'innovation avec notamment la création d'entrepôts de données de qualité, interopérables et réutilisables pour les maladies rares ;
- **l'accompagnement plus étroit des personnes atteintes de handicaps** liés à une maladie rare (d'intensité et de types divers) et de leurs aidants en facilitant leur accès aux dispositifs, droits et prestations dédiés et en formant mieux les professionnels de santé et sociaux à les prendre en charge ;
- **une dynamique européenne** soutenue par le rôle moteur de la France en amplifiant l'élan actuel de la recherche sur les maladies rares, via en particulier le lancement d'un programme français de recherche sur les impasses diagnostiques en lien avec les initiatives européennes et internationales.

3.2.2. Structuration des soins

3.2.2.1. Le centre national de référence

Une des mesures les plus significatives du Plan National Maladies Rares (PNMR) est l'organisation de la structure de soin pour les maladies rares sous la forme d'un centre de référence national entouré de multiples centres de compétences. Pour la MRO, le Professeur Henri Plauchu du CHU de Lyon a obtenu la labellisation du centre national de référence pour la MRO le 19 Novembre 2004.

Un centre de référence est un centre expert pour une maladie ou un groupe de maladies rares ayant développé des compétences spécifiques et reconnues dans ce domaine. Il dispose d'une attraction interrégionale, nationale ou internationale, qui va au-delà de son hôpital d'implantation, du fait de la rareté de la maladie et du faible nombre des équipes spécialistes dans le domaine.

Le centre de référence a plusieurs missions :

- il permet au malade et ses proches de trouver une prise en charge globale ;
- il guide et coordonne les professionnels de santé non spécialisés en participant à la prise en charge de proximité du malade ;
- il participe à la surveillance de la maladie, à l'animation des recherches et essais thérapeutiques, à la diffusion (indications et prescriptions) et au suivi des thérapeutiques et dispositifs orphelins, ainsi qu'à la mise en place de bonnes pratiques professionnelles au plan national et international ;
- il s'engage dans une dynamique de coordination entre centres prenant en charge la même maladie ou groupes de maladies ;
- il est l'interlocuteur des autorités administratives et des associations de malades pour œuvrer à l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie du malade et de sa famille.

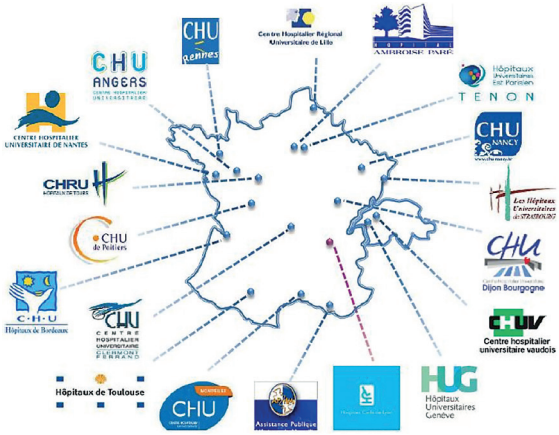
En consultant le centre de référence ou de compétences le plus proche de son domicile, le malade atteint de la MRO (enfant ou adulte) fera le point et bénéficiera d'un suivi global réalisé par des médecins experts.

3.2.2.2. Les centres de compétences

Les centres de compétences sont les relais régionaux du centre de référence.

Situés sur tout le territoire, ils représentent pour les malades l'assurance d'être traités à proximité de chez eux, par un médecin ayant suivi une formation spécifique. Les médecins de ces centres s'engagent à se former, à participer à des études, à être présents à des réunions semestrielles et, ont un rôle de relais vis-à-vis des médecins et soignants locaux. Ils travaillent en collaboration avec le centre de référence, auquel ils ont la possibilité de s'adresser, comme tout soignant, lorsqu'ils rencontrent des difficultés à traiter un patient.

En 2019, les malades de Rendu-Osler peuvent être pris en charge dans 17 centres français et deux centres suisses.



Source : centre national de référence de la maladie de Rendu-Osler

3.2.2.3. Le réseau

Le centre national de référence et les centres de compétences répartis sur le territoire permettent d'obtenir une prise en charge globale et cohérente auprès de spécialistes qui connaissent la pathologie et se concertent régulièrement pour améliorer la prise en charge et suivre les avancées de la recherche médicale.

3.2.3. La filière FAVA-Multi : maladies vasculaires rares avec atteinte multi-systémique

Dans le cadre du deuxième plan national maladies rares (2014), le ministère chargé de la santé a annoncé la création des filières de santé maladies rares (FSMR). Une filière de santé maladies rares est une organisation qui a pour vocation d'animer et de coordonner les actions entre les acteurs impliqués dans la prise en charge de maladies rares présentant des aspects communs, que sont :

- les centres de référence maladies rares (CRMR) ;
- les centres de compétences maladies rares rattachés aux CRMR ;

- les associations représentant les personnes malades et leurs parents ;
- les professionnels et les structures des secteurs médico-social, social et éducatif ;
- les équipes de recherche ;
- les laboratoires ou plateformes de diagnostic approfondi prenant en charge ces groupes de maladies ;
- les spécialités transversales ayant développé une expertise dans les maladies rares de la filière ;
- les réseaux notamment de soins travaillant en lien avec les CRMR.

Quels sont les objectifs des FSMR ?

- Diminuer le délai d'errance diagnostique et thérapeutique en améliorant la lisibilité et donc en facilitant l'orientation dans le système de santé pour toutes les personnes atteintes de maladies rares. Cela concerne également les soignants, en particulier les médecins traitants, surtout s'il n'existe pas de centre de référence dédié à la maladie concernée ou suspectée, ou s'il existe plusieurs CRMR avec un périmètre similaire.
- Décloisonner en améliorant le continuum entre les acteurs impliqués dans la prise en charge médicale, l'innovation diagnostique et thérapeutique, la recherche clinique, fondamentale et translationnelle et le secteur médico-social.
- L'amélioration de la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares, tout au long de leur parcours de soins et sans rupture.
- La coordination de la recherche fondamentale, translationnelle, clinique et organisationnelle.
- Le développement de l'enseignement, de la formation et de l'information.
- La coordination au niveau européen et international.

Source : www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html

La maladie de Rendu-Osler fait partie de la **filière FAVA-Multi** qui fédère les maladies à « anomalies vasculaires rares avec atteinte multi-systémique ». Celles-ci concernent principalement, outre la MRO, les syndromes de Marfan et apparentés et les maladies vasculaires rares tels le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.

Filière Santé Maladies Rares
FAVA-MULTI

Le champ d'action de la filière FAVA-Multi recouvre 9 thématiques :

1. **EXPERTISE CLINIQUE :** Harmoniser et coordonner l'activité et l'expertise pluridisciplinaire des 3 centres de référence.

2. **BONNES PRATIQUES** Partager, homogénéiser et rédiger les référentiels, les recommandations de bonnes pratiques, les protocoles.

3. **FORMATION** Développer et animer des actions de formation en commun.

4. **MEDICO-SOCIAL** Faciliter le repérage et l'orientation du patient dans le système de prise en charge sanitaire et médico-social.

5. **EPIDEMIOLOGIE** Optimiser la collecte des données cliniques à des fins d'harmonisation, de suivi, et de recherche en assurant leur qualité.

6. **RECHERCHE** Impulser et coordonner des actions de recherche fondamentale, translationnelle et clinique entre les CRMR, les laboratoires de diagnostic, les équipes de recherche et à l'échelle internationale.

7. **COMMUNICATION** Mettre en place des outils de communication permettant la visibilité de la filière par les patients et les professionnels de santé.

8. **ASSOCIATIONS** Développer les liens et des actions d'information avec les associations de malades de la filière.

9. **EUROPE** Accroître la visibilité au niveau international, en développant des liens et actions avec les programmes européens.

Dans ce contexte, la filière joue un rôle moteur dans les actions tels que la mise en place du réseau européen (voir § suivant), dans l'actualisation des PNDS, dans la diffusion de la connaissance sur les pathologies auprès des acteurs au sein ou en dehors du monde médical (depuis 2016, la filière organise des rencontres régionales maladies rares dont le but est de réunir différents intervenants tels que médecins généralistes, médecins scolaires, MDPH, etc.). La filière fédère également les actions des centres en vue du renouvellement des labellisations des centres de références et de compétences. Par ailleurs, la filière développe des outils pédagogiques pour faire connaitre ou pour aider les patients dans les démarches quotidiennes (demande d'ALD, de reconnaissance du handicap, problèmes d'assurance, etc).

3.2.4. Au niveau européen

Au niveau européen, il existe un réseau de référence pour les maladies vasculaires rares, ainsi que plusieurs associations de patients.

3.2.4.1. Le Réseau Européen de Référence VascERN

Le 15 décembre 2016, le Conseil des Etats membres de l'Union Européenne a officiellement approuvé 24 Réseaux Européens de Référence à l'issu de la première vague de l'appel d'offre. Les Réseaux Européens de Référence pour les maladies rares (en anglais : ERN, European Reference Networks) sont la réponse de l'Union Européenne à l'effort d'harmoniser l'accès aux soins de santé dans les différents pays membres et à la nécessité d'améliorer le partage des ressources et des compétences en matière de soins destinés aux patients atteints des maladies rares.

Les ERNs ont été créés sur le modèle des filières de santé maladies rares françaises.

Les réseaux européens de référence établissent une structure de gouvernance claire qui favorise l'échange de connaissances et la coordination des soins dans l'Union Européenne afin d'améliorer l'accès au diagnostic et au traitement, mais aussi à des soins de grande qualité. Ils constituent des réseaux transfrontaliers de centres d'expertise et de prestataires de soins de santé.

Les réseaux européens de référence faciliteront le partage de connaissances et d'expériences, le partage des résultats de la recherche médicale, enfin le partage des approches d'enseignement, des formations et des ressources. Ils permettront de mettre en place des activités de recherche collaborative à une échelle élargie et permettront en particulier d'élargir la taille des cohortes de patients lors des études sur les nouveaux traitements. Ils utilisent les canaux de communication et les outils e-santé pertinents pour faciliter la mobilité transfrontalière de l'expertise, afin d'éviter aux patients de voyager pour accéder à des soins non disponibles dans leur pays.

European Reference Networks | Vascular Diseases (VASCERN)

Bon à savoir

Le réseau européen de référence pour les maladies vasculaires rares dont fait partie la MRO est le **réseau VASCERN.** Il recouvre dans une large mesure les thématiques de la filière FAVA-Multi.

Il existe un groupe de travail Rendu-Osler au sein de VASCERN : HHT Work Group. Les objectifs du groupe sont entre autres de mieux informer les patients et les médecins, de développer des guidelines et des travaux en collaboration (recherche).

3.2.4.2. ePAG (groupe européen de représentants de patients)

Le groupe européen de représentants de patients (ePAG – European Patient Advocacy Group) a été mis en place par EURORDIS pour chaque ensemble de maladies faisant l'objet d'un réseau ERN. Les ePAG rassemblent des représentants de patients élus ainsi que des associations affiliées, qui garantissent que la voix des patients est entendue à chaque stade du processus de développement des réseaux européens de référence.

EURORDIS
Est une alliance non gouvernementale d'associations de malades, pilotée par les patients eux-mêmes. Elle fédère 738 associations de patients atteints de maladies rares dans 65 pays.

3.2.5. Les associations de patients

3.2.5.1. AMRO-HHT-France

L'association française Maladie de Rendu-Osler (AMRO-HHT-France), a été créée en 1992 par l'impulsion d'une équipe de bénévoles du Loir-et-Cher. L'association est administrée par des personnes elles-mêmes atteintes de la maladie ou proches de personnes atteintes.

L'AMRO-HHT-France compte entre 400 et 500 adhérents. **Ses objectifs sont de :**

- Soutenir, conseiller et représenter les malades Rendu-Osler et leur famille, grâce à un réseau de correspondants régionaux.
- Les informer des thérapies, des prises en charge médicales et des progrès de la science.
- Financer la recherche médicale grâce aux adhésions et aux dons.

Quelques-une de ses actions :

- Financement de projets de recherche (le dernier appel à projets, qui couvre les années 2019-2021, fait l'objet d'une dotation de 120 000 euros).
- Organisation d'une journée d'information médicale annuelle à laquelle de nombreux médecins des centres de compétences viennent exposer les avancées de la recherche et expliquer certains aspects de la maladie.
- Organisation de rencontres régionales, favorisant l'échange entre malades.
- Participation à des projets lancés par le corps médical (validation de points de vue « patients », facilitation de recrutement à des essais thérapeutiques, etc...).

- Contribution à la mise en place des Plans Nationaux Maladies Rares via son affiliation à l'Alliance Maladies Rares.
- Contribution à l'élaboration du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) et de la Liste des Actes et Prestations (LAP).
- Co-animation de programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) avec des professionnels de santé.
- Travail en réseau avec les autres associations européennes dans le cadre de HHT Europe.
- Publication d'un bulletin d'information semestriel.
- Animation du site internet et de la page Facebook de l'association.

3.2.5.2. **HHT Europe**

HHT Europe est une association réunissant des associations de patients de la MRO de plusieurs pays européens. Créée en 2016, elle compte une dizaine de pays. Ses objectifs sont de réunir et partager les connaissances de la maladie, les recherches faites dans les différents pays, soutenir et aider de nouvelles associations à se créer, ainsi que d'aider les malades à mieux vivre avec la maladie.

4 Le quotidien

4.1. Contexte 51

4.2. Gérer le quotidien 51

4.2.1. Quelles précautions prendre en matière d'alimentation ? 51

4.2.2. Comment gérer la fatigue ? 52

4.2.3. Comment gérer l'activité sportive ? 52

4.2.4. Comment gérer les voyages ? 52

4.3. La vie en société 53

4.3.1. La maladie et l'école 54

4.3.1.1 Dispositifs mis en place par la loi 54

4.3.1.2 Interlocuteurs ressources dans l'école 54

4.3.1.3 Projet d'Accueil Individualisé (PAI) 55

4.3.1.4 Scolarisation à domicile 55

4.3.1.5 Aménagement des épreuves d'examen 55

4.3.1.6 Congé de présence parentale 56

4.3.2. La maladie et le milieu professionnel 57

4.3.2.1 Comment adapter mon activité professionnelle ? 57

4.3.2.2 Temps partiel thérapeutique 58

4.3.2.3 Aménagement du poste de travail 58

4.3.2.4 Congé longue maladie (CLM) 59

4.3.2.5 La demande d'invalidité 59

4.3.2.6 Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) 62

4.3.2.7 Le handicap et la constitution du dossier MDP 62

4.3.3. La prise en charge médico-sociale 64

4.3.3.1 La prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale 64

4.3.3.2 La prise en charge financière de l'ALD 64

4.3.4. **Prêt bancaire : accéder à une assurance emprunteur** 67
4.3.4.1 Contexte 67
4.3.4.2 Comment procéder ? 68
4.3.4.3 La convention AERAS et l'assurance emprunteur 69
4.3.4.4 Appui des associations 70

4.4. **Les conséquences psychologiques** 71
4.4.1. **L'annonce du diagnostic** 71
4.4.2. **L'aspect chronique** 72

4.5. **L'aspect génétique** 73
4.5.1. **Impact de la maladie au sein de la famille** 73
4.5.2. **L'information de la parentèle** 74

4.1. Contexte

La plupart des personnes affectées pourront mener une vie sociale, familiale et professionnelle tout à fait comparable à celle d'une personne non-malade, pour peu qu'elles respectent certaines précautions physiques évidentes et ne négligent pas leur suivi médical. Bien évidemment, à l'intérieur de cette ligne de conduite générale, la gravité de l'atteinte personnelle déterminera les limites à ne pas franchir.

4.2. Gérer le quotidien

Il existe une très grande disparité dans la gestion du quotidien des malades de la MRO en fonction des différentes atteintes et du degré de sévérité.

De manière générale, il faut éviter les températures extrêmes, l'air sec, les variations soudaines de température, les allergies saisonnières, certains médicaments comme l'acide salicylique, mais aussi l'infusion de reine des prés, les anti-agrégants, et les anti-inflammatoires.



4.2.1. Quelles précautions prendre en matière d'alimentation ?

Aucun aliment n'est interdit aux personnes atteintes de la MRO et les avis sur ce sujet sont loin d'être homogènes. Cependant, il faut éviter la nourriture épicée qui est agressive pour la muqueuse et l'alcool.

En ce qui concerne la MRO, on soupçonne une action anti-angiogenèse, donc bénéfique, de la vitamine D. Cette hypothèse n'a pas encore été vérifiée.

4.2.2. Comment gérer la fatigue ?

La fatigue est une constante dans la vie des malades, notamment après les épistaxis. L'hygiène de vie revêt donc une importance particulière. Il faut apprendre à écouter son corps et à connaître son propre rythme afin de trouver les réponses adaptées.

Témoignage

Elle est là tout le temps, ***prête à s'imposer quand on ne l'attend pas.***

Perdre beaucoup de sang ce n'est pas douloureux, toutefois l'anémie chronique que cela entraîne, crée une sensation d'inconfort particulièrement pénible.

Marcher est un exercice agréable, mais la moindre petite montée, un escalier ou le simple fait d'allonger le pas pour traverser rapidement une rue et mes poumons me semblent « trop petits ». J'ai le souffle court, les jambes lourdes et l'impression de porter un sac de sable sur les épaules. Je sens les battements de mon cœur qui accélèrent et un coup de chaud qui m'enveloppe.

Pourtant, j'ai toujours la tête pleine d'envies et de projets. Mais trop souvent je commence beaucoup de choses que je ne finis pas : un travail de couture, le rangement d'un placard, le tri des journaux que j'ai lus à moitié, l'arrosage des plantes, etc. Je procrastine quotidiennement…

Dans l'appartement, je limite les déplacements inutiles, je groupe mes idées, multiplie les « pense-bêtes » et porte un petit sac en bandoulière dans lequel je fourre le téléphone, les mouchoirs, un petit carnet et un crayon. Je n'ai plus le ressort et la spontanéité de mes mouvements. J'ai l'impression d'avoir dix ans de plus que mon âge ! Je fais tout le temps des efforts. Alors je les réserve pour des activités que me font vraiment plaisir.

Et le meilleur moment de la journée, c'est lorsque je me couche dans mon lit avec un bon livre. ***Catherine,*** *67 ans*

4.2.3. Comment gérer l'activité sportive ?

La pratique de la plongée sous-marine avec bouteille est fortement contre-indiquée aux personnes atteintes de MAV pulmonaires, même embolisées.

4.2.4. Comment gérer les voyages ?

Pour certains cas il peut être prudent de voyager avec un petit dossier médical qui synthétise les caractéristiques de la MRO, ses antécédents, les gestes à tenir en cas d'urgence. Idéalement il faudrait prévoir quelques mèches résorbables pour un méchage en urgence.

Dans tous les cas, il est vivement conseillé d'opter pour des chaussettes de contention, bas ou collants de classe 2, lors d'un voyage en avion.

4.3. La vie en société

La plupart des personnes touchées par la MRO pourront mener une vie scolaire, sociale, familiale, et professionnelle comparable à celle d'une personne non malade, avec des limites en rapport avec l'état de santé. L'accompagnement et le soutien psychologique dans le parcours de vie de la personne jouent un rôle essentiel ainsi qu'un suivi médical régulier en rapport avec les problèmes de chacun.

Témoignage

J'ai toujours saigné du nez, ***depuis le plus jeune âge, de façon parfois très abondante.***

Par exemple, au lycée, jour de bac blanc, j'ai dû quitter la salle d'examen car ce jour- là, les saignements ne voulaient pas s'arrêter donc j'ai fini aux urgences.

J'ai même eu des injections de colle biologique mais sans effet !

Pendant ma première grossesse, j'ai eu énormément d'épistaxis avec des complications d'hématome rétro-placentaire.

Le jour d'accouchement arriva et les jours et les mois qui suivirent ne ressemblèrent plus au passé : pratiquement plus d'épistaxis ! 5 mn par mois et encore !

Par contre de fortes migraines apparurent, aussi imprévisibles et invalidantes que les épistaxis.

Les médecins n'ont pas compris tout de suite mais après cinq ans, le diagnostic tombe : les migraines sont liées à la MRO.

Ma deuxième grossesse, malgré d'autres complications, s'est déroulée de la même façon que la première : beaucoup d'épistaxis, prise de fer à « gogo » puis après l'accouchement, plus rien !

Aujourd'hui je suis sous bêtabloquant pour réduire un peu le nombre et l'intensité des migraines et ça ne marche pas trop mal !

Avant les bêtabloquants, j'ai essayé le Propanolol, une autre molécule mais j'ai eu trop d'effets secondaires (bradycardie, hypotension, insomnies...).

À ce jour j'arrive à gérer les crises de migraines et les périodes de fatigue intense ; ce qui me permet d'avoir une vie professionnelle (infirmière à temps partiel) et familiale à peu près « normale » et équilibrée. ***Marie,*** *35 ans*



4.3.1. La maladie et l'école

4.3.1.1. Dispositifs mis en place par la loi

La loi du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées a énoncé l'obligation d'organiser en milieu ordinaire, la meilleure scolarité possible pour les personnes malades. Cette question est l'affaire de tout le personnel éducatif de l'établissement qui accueille l'enfant.

4.3.1.2. Interlocuteurs ressources dans l'école

À l'école primaire, vos partenaires seront le ou la directeur(-trice) d'école, l'équipe pédagogique, le médecin de l'Education nationale, l'infirmier-ère scolaire, le ou la psychologue scolaire. Au collège et au lycée, d'autres partenaires peuvent également être sollicités comme, le conseiller principal d'éducation, le conseiller d'orientation psychologue et l'assistante sociale même si elle n'intervient pas directement dans les problèmes de santé des élèves.

Bon à savoir

La filière FAVA-Multi a créé un annuaire recensant tous les contacts des services départementaux de l'Education nationale (DSDEN), disponible sur leur site : https://www.favamulti.fr/wp-content/uploads/2018/11/Annuaire-DSDEN-Maj-d%C3%A9cembre-2018.pdf

Tout au long de la scolarité de votre enfant, le **médecin de l'Éducation nationale** est votre interlocuteur privilégié car il est, dans le respect du secret médical, le lien entre les soignants et l'école. Vous pouvez demander aux directeurs d'école ou aux chefs d'établissement les coordonnées du médecin. S'il n'y a pas de médecin dans l'établissement, vous pouvez contacter le service médical en faveur des élèves des directions des services départementaux de l'Education nationale dont les coordonnées sont disponibles sur les sites académiques.

Témoignage

Mon fils Sofiane, âgé de 14 ans, est porteur de la maladie de Rendu-Osler.

Depuis qu'il est rentré en maternelle, je précise sur la fiche sanitaire l'interdiction d'aspirine.

Quand il était en primaire, je prévenais son enseignant(e) de ses éventuels saignements.

Mon fils devait alors arrêter son travail et prenait donc un peu de retard dans sa copie ou dans la réalisation de l'exercice. La maîtresse le laissait terminer son travail pendant la récréation ou à la maison.

Au collège, j'informe son professeur d'éducation physique quant à la pratique de l'apnée fortement déconseillée. Pour ne pas défavoriser Sofiane dans sa notation, son professeur a adapté son barème lors du test de piscine.

Cependant, Sofiane a été jusqu'à présent peu gêné dans sa scolarité par sa maladie, car c'est à l'âge adulte que les symptômes prennent de l'importance et reviennent plus fréquemment.

Pour résumer, je recommande d'informer les personnes s'occupant de l'enfant que ce dernier est porteur de la maladie, de les conseiller sur le comportement à tenir et de ne pas s'inquiéter par des saignements soudains.

Anne-Cécile, *42 ans*

4.3.1.3. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) vous permettra essentiellement d'obtenir un aménagement sur une conduite d'urgence à tenir, un emploi du temps adapté, des soins sur le temps scolaire ou tout aménagement du fait de la pathologie.

Ces aménagements sont mis en place, à la demande des familles, sous la responsabilité du directeur ou du chef d'établissement. Aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur ce document. Avec l'accord de la famille, toutes informations pouvant être utiles à la prise en charge de l'élève pourront être jointes au projet. Les symptômes visibles, les mesures à prendre pour assurer la sécurité de l'élève, les médecins à joindre doivent y figurer.



4.3.1.4. Scolarisation à domicile

Scolarisation à domicile partielle avec le SAPAD :

Votre enfant peut être scolarisé à domicile avec le SAPAD **(Service d'Aide Pédagogique à Domicile).** Il est parfois nécessaire de mettre en place des cours à domicile pour rattraper les manques liés aux absences. Le SAPAD est un service gratuit, financé en partie par l'Education nationale. Vous pouvez vous rapprocher du coordinateur SAPAD du département.

Ce dispositif peut être complété par l'intervention des associations d'enseignants bénévoles agrées par l'Education nationale, par exemple « L'école à l'hôpital », « Votre école chez vous », etc.

Scolarisation à domicile complète avec le CNED :

Si l'enfant ne peut en aucun cas fréquenter un établissement scolaire du fait de sa pathologie pendant plusieurs mois, et en accord avec l'établissement d'origine, une scolarisation par le CNED peut-être proposée elle n'est pas définitive et peut-être partielle (cela peut n'être qu'une année scolaire ou moins). Le CNED peut être non payant si la raison médicale le justifie, mais ce n'est pas systématique. Il faut alors se rapprocher de l'inspecteur académique du département concerné pour faire cette demande de prise en charge.

4.3.1.5. Aménagement des épreuves d'examen

Pour garantir l'égalité des chances entre les candidats, des aménagements des conditions de passage des examens et concours peuvent être mis en place. Ils peuvent porter sur :

- les conditions de déroulement des épreuves ;
- une majoration du temps imparti pour une ou plusieurs épreuves ;

- la conservation, durant 5 ans, des notes obtenues à des épreuves, sur demande. La conservation des notes supérieures à 10/20 se fait automatiquement pour tous (pas besoin d'en faire la demande) ;
- l'étalement sur plusieurs sessions consécutives du passage des épreuves ;
- des adaptations d'épreuve ou, dans certains cas très précis, des dispenses.

Pour demander un aménagement des épreuves, il faut en faire la demande au plus tard à la date limite d'inscription à l'examen concerné. Le mieux étant de se rapprocher au plus tôt du chef d'établissement.

4.3.1.6. Congé de présence parentale

En tant que parent, vous pouvez prétendre à un congé de présence parentale durant lequel vous cessez temporairement votre activité professionnelle pour rester auprès de votre enfant. Ce congé n'est pas rémunéré par votre employeur mais vous pouvez bénéficier de **l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP).**

Le congé est accordé de plein droit. Vous pouvez en faire la demande par lettre recommandée avec avis de réception à votre employeur ou au Pôle Emploi, au plus tard 15 jours avant la date souhaitée du début du congé. Vous devez y joindre un certificat médical non détaillé précisant la nécessité de votre présence aux côtés de votre enfant. En retour, vous recevrez une attestation de congé de présence parentale.

Pendant les jours d'absence liés au congé de présence parentale, vous ne percevrez pas votre salaire, mais l'AJPP. Si deux enfants sont concernés, chacun des parents pourra alors bénéficier d'une AJPP.

Le dossier doit être envoyé à la CAF de votre département. Tous les 6 mois, votre CAF vous adressera un formulaire de renouvellement.

Témoignage

Les enfants, atteints par la maladie de Rendu-Osler, qui présentent beaucoup d'hémorragies nasales, ont souvent des difficultés à s'intégrer normalement à l'école ou au collège.

Les parents d'une petite fille de trois ans et demi, qui ne voulait plus aller à la maternelle car elle se sentait mise à l'écart et incomprise quand elle saignait du nez, ont demandé de l'aide à l'AMRO pour «expliquer», aux enfants et aux enseignants, la maladie dont souffrait Anaë.

Avec l'accord de la direction de l'école, une journée d'information et de dédramatisation a été organisée dans les 3 niveaux maternels et les 5 niveaux primaires.

Parmi les enfants, les plus grands ont été très intéressés par le côté génétique. Ils ont posé beaucoup de questions sur l'origine et la transmission de la maladie. Les plus petits, intrigués voire effrayés par le sang qui coule ont eu besoin de comprendre que le sang n'est pas sale (ce sont des larmes en couleur...), que l'on ne meurt pas en saignant du nez, même si cela semble durer longtemps. L'important étant de comprendre que la petite Anaë avait

besoin de calme, de soin, d'attention et d'aide pour lui trouver un siège, des mouchoirs en papier, un verre d'eau et beaucoup de compassion. Que cela pouvait arriver à tout le monde et qu'entre les hémorragies, la vie à l'école devait être la même pour tous les enfants.

Après ces mises au point, Anaë a retrouvé le goût de l'école et de la vie en communauté. Se sentant tellement mieux, elle est rapidement devenue la vedette de l'école.

En quelques années, cette petite fille s'est révélée particulièrement douée pour les études. Sa famille (très touchée par la maladie de Rendu-Osler) confirme que l'information à tous les niveaux est le meilleur moyen pour mieux vivre avec une maladie rare et handicapante. ***Catherine,*** *67 ans*

4.3.2. La maladie et le milieu professionnel

Souvent (mais non systématiquement), la fréquence des épistaxis augmente avec l'âge. De plus, pour certaines personnes, l'apparition de malformations artério-veineuses impacte davantage leur santé, avec des douleurs, troubles respiratoires/cardiaques, traitements lourds, hospitalisations répétées, etc... Cela peut gêner fortement l'activité professionnelle. Dans la mesure du possible, réfléchir à son orientation professionnelle en fonction de ses difficultés est souhaitable. Par exemple, un travail dans un endroit sec ou très chaud peut se révéler compliqué. Enfin, réfléchir à un type de statut n'est pas neutre non plus : salarié qui peut permettre une meilleure couverture sociale, profession libérale qui permet un certain aménagement du temps...

4.3.2.1. Comment adapter mon activité professionnelle ?

L'obligation pour les entreprises privées de plus de 20 salariés et les services publics d'employer au moins 6 % de travailleurs handicapés a été posée dès la loi du 10 juillet 1987 et renforcée par la loi du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.

La RQTH, **Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé,** concerne toute personne dont les possibilités d'obtenir ou de conserver un emploi sont réduites par suite d'altération d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales ou psychiques.

Le demandeur doit être âgé de plus de 16 ans ; la demande peut être faite par lui-même, ses parents pour les mineurs ou son représentant légal pour les majeurs sous protection. La demande est à déposer à la MDPH (Maisons Départementales des Personnes Handicapées) du lieu de résidence (voir p 62 pour la constitution du dossier MDPH).

Elle permet :

- de faire partie des bénéficiaires de l'obligation d'emploi ;
- de bénéficier d'un aménagement de concours ou d'un recrutement contractuel spécifique pour l'accès à un emploi dans la fonction publique ;
- de bénéficier d'aménagement d'horaires, de poste de travail ;
- d'accéder aux aides de l'AGEFIPH (Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion des Professionnels Handicapés) ou du FIPHFP (Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées dans la Fonction Publique).

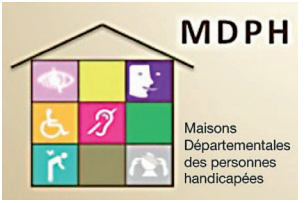
La reconnaissance en qualité de travailleur handicapé par la MDPH permet d'accéder à un réseau spécialisé de recherche ou de maintien dans l'emploi (cap Emploi, SAMETH). Il peut être intéressant de joindre au dossier de demande un exemplaire du PNDS Rendu-Osler (voir sur le site internet de l'AMRO-HHT-France ou sur le site du Centre National de Référence de la maladie de Rendu-Osler). Il est important de préciser que la RQTH n'est pas égale à une indemnisation financière.

AMRO-HHT-France : www.amro-hht-france.org
Centre National de Référence de MRO : www.rendu-osler.fr

Attention toutefois ! La MDPH a besoin surtout d'informations individuelles et pas uniquement de données générales sur une pathologie et sa prise en charge : il faut que les données transmises correspondent à l'expression de cette maladie chez vous (voir p 62).

De l'aménagement du temps de travail à celui du poste de travail, il existe diverses possibilités pour adapter l'emploi à la situation de handicap : médecins traitants et médecins du travail de votre entreprise sont ici des interlocuteurs privilégiés.

Dans tous les cas d'arrêt de travail, la **visite de pré-reprise** avec l'employeur est déterminante pour assurer le **maintien dans l'emploi.** Plus on agit en amont, plus le salarié concerné par une maladie, rare ou moins rare, aiguë ou chronique, a de chance d'éviter une désinsertion professionnelle.



4.3.2.2. Temps partiel thérapeutique

Le temps partiel thérapeutique permet une reprise du travail à temps partiel à la suite d'un arrêt de travail. Le salaire est complété par des indemnités journalières versées par l'Assurance Maladie. C'est le médecin généraliste ou spécialiste traitant qui fait la demande pour son patient auprès du médecin-conseil de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CPAM). L'employeur peut s'opposer au temps partiel s'il considère que cela désorganise l'activité de son entreprise. C'est rare mais c'est possible. Le salarié demeure alors en arrêt total et reprendra ultérieurement à temps plein.

4.3.2.3. Aménagement du poste de travail

Si vous avez une reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH) pour un aménagement du poste de travail, votre service de santé au travail va d'abord vous faire des propositions. Si besoin, il vous orientera vers un organisme qui peut vous aider : l'**AGEFIPH** pour le secteur privé, le **FIPHFP** pour le secteur public. Le service de santé au travail et **le médecin du**

travail animent une équipe pluridisciplinaire : toxicologues, ergonomes, psychologues du travail, etc.

Ne pas oublier également les instances représentatives du personnel (CHSCT, délégués du personnel qui seront fusionnés, à partir du 01/01/2020 dans le CSE-Conseil Social et Economique) qui ont pour mission de faire le lien entre les salariés et la direction. Elles ont un rôle important de conseil auprès des employés en termes de reclassement et d'aménagement de lieux et postes de travail.

AGEFIPH** (Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées) : **www.agefiph.fr

FIPHFP** (Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées dans la Fonction Publique) : **www.fiphfp.fr

CHSCT - Délégué du personnel
https://droit-finances.commentcamarche.com

4.3.2.4. Congé longue maladie (CLM)

Les stagiaires et titulaires des fonctions publiques hospitalières, territoriales et d'Etat peuvent prétendre à un congé longue maladie dans la mesure où leur maladie est invalidante et d'une particulière gravité.

Ce congé maladie est accordé par le comité médical à partir de la demande faite par l'agent auquel s'ajoute un certificat médical rempli par le médecin traitant.

Sa durée maximale est de trois ans mais le congé longue maladie est accordé par **période de 3 à 6 mois.**

4.3.2.5. La demande d'invalidité

En vue de la détermination du montant de la pension, les invalides sont classés comme suit, pour le régime général :

- **Catégorie 1)** invalides capables d'exercer une activité rémunérée.
- **Catégorie 2)** invalides absolument incapables d'exercer une profession quelconque.
- **Catégorie 3)** invalides qui, étant absolument incapables d'exercer une profession, sont, en outre, dans l'obligation d'avoir recours à l'assistance d'une tierce personne pour effectuer les actes ordinaires de la vie.

C'est le médecin-conseil de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie qui détermine votre catégorie d'invalidité. Pour cela, il statue sur la capacité globale de travail, et non sur une aptitude spécifique à un poste, dans un environnement précis ; ceci est le rôle du médecin du travail qui connaît bien l'environnement dont on parle.

On peut être reconnu invalide de 1re ou 2e catégorie et poursuivre une activité professionnelle. C'est au médecin du travail de constater l'aptitude.

Il peut vous déclarer apte à travailler, sous conditions fixées dans son avis d'aptitude, même en cas de classement en 2e ou 3e catégorie d'invalidité. Si le médecin constate une inaptitude au poste, votre employeur doit faire une recherche de poste de reclassement dans l'entreprise ou dans le groupe.

Pension d'invalidité

Pour obtenir une pension d'invalidité, il faut en faire la demande auprès de la **Caisse d'Assurance Maladie,** à partir d'un certificat médical et d'un **formulaire spécifique (cerfa N°50531*05).** Selon votre situation, le délai est de 12 mois après une des dates suivantes :

- consolidation de votre blessure ;
- constatation médicale de l'invalidité ;
- stabilisation de votre état de santé ;
- expiration de la période légale d'attribution des indemnités journalières (3 ans maximum, en cas d'ALD-Affection de Longue Durée) ;
- date à laquelle la caisse a cessé de vous accorder les indemnités journalières.

Votre pension est calculée sur la base d'une rémunération moyenne, obtenue à partir de vos 10 meilleures années de salaire. Les pensions d'invalidité sont revalorisées 1 fois par an. La pension d'invalidité prendra fin à l'âge de votre retraite et le relais sera pris par la pension de retraite.

Le montant de la pension peut être augmenté ou diminué si vous changez de catégorie d'invalidité.

Attention : l'attribution d'une pension d'invalidité n'entraîne pas automatiquement la délivrance d'une carte d'invalidité. C'est le handicap qui est pris en compte et non l'incapacité de travailler.

La carte mobilité inclusion (CMI)

La carte de mobilité inclusion a remplacée la carte d'invalidité au 1er janvier 2017. Elle est délivrée à toute personne dont le **taux d'incapacité permanente est au moins égal à 80%,** ou qui a été classée en 3e catégorie de la pension d'invalidité de la Sécurité sociale. Toute demande peut être effectuée dans la MDPH de son département de résidence ou au service social de la mairie. Il existe 3 CMI : stationnement, priorité et invalidité.



La CMI permet à la personne malade d'obtenir une priorité aux places assises dans les transports en communs, les salles d'attente, de bénéficier d'avantages fiscaux et de réductions tarifaires à la SNCF / RATP / Air France.

L'allocation supplémentaire d'invalidité (ASI)

En complément de votre pension d'invalidité et si vos ressources sont insuffisantes, vous pouvez percevoir l'Allocation Supplémentaire d'Invalidité (ASI). Pour plus de renseignements, contactez votre caisse d'Assurance Maladie.

Bon à savoir

Quelques rappels de droit

L'arrêt de travail : pour rappel, il est strictement interdit à l'employeur de sanctionner ou de licencier un employé pour raison de santé, sous peine de poursuites judiciaires.

Le harcèlement et la discrimination : la loi de modernisation sociale (N° 2002-73) du 17 janvier 2002 reconnaît le harcèlement moral, défini comme « des agissements répétés qui ont pour objet ou pour effet une dégradation des conditions de travail susceptible de porter atteinte (aux) droits et à (la) dignité, d'altérer (la) santé physique ou mentale ou de compromettre (l')avenir professionnel (de son employé) » et la loi du 11 février 2005 « pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » interdit strictement toute discrimination fondée sur l'état de santé. Reconnus pour leur pouvoir néfaste sur le mental, le harcèlement et la discrimination sont aujourd'hui considérés comme des délits passibles de sanctions disciplinaires et pénales.

Témoignage

Lorsque j'étais encore en activité professionnelle, durant les 3 dernières années avant l'âge de la retraite, mes nombreuses et volumineuses hémorragies nasales me fatiguaient beaucoup et ne me permettaient plus de travailler à temps complet. J'avais obtenu en 2006 la prise en charge de mes frais médicaux à 100 % pour cette ALD.

Début 2008, mon médecin généraliste a jugé nécessaire de me permettre de travailler à temps partiel, mais en obtenant une compensation de salaire de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Il a fait un dossier destiné au Médecin-Conseil de la CPAM, expliquant ce qu'étaient les conséquences de la maladie de Rendu-Osler sur ma vie quotidienne. Le Médecin-Conseil m'a convoqué pour obtenir ma version des faits et a confirmé auprès de la CPAM le bien-fondé de cette demande.

Il a fallu plusieurs mois et de nombreux rendez-vous avec l'assistante sociale de la CPAM pour que mon dossier soit proposé à la CRAMIF, Service des Invalidités à Paris. N'ayant pas reçu de réponse, au bout de 6 mois, j'ai demandé ce qu'il en était au Service des Invalidités. Après une certaine attente, ma correspondante m'a informé que la réponse était négative.

J'ai décidé alors de faire un recours en accompagnant mon nouveau dossier d'une lettre expliquant ce qu'était la maladie de Rendu-Osler et comment elle impactait ma vie quotidienne tant professionnelle que personnelle. Fin 2008, j'obtenais une réponse favorable avec effet rétroactif depuis la date de ma première demande début 2008. Un certain délai fut nécessaire pour que tout se mette en place. C'est début 2009, que je reçus ma première indemnisation compensatoire. ***Catherine,*** *67 ans*

4.3.2.6. Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH)

Créées en 2005, les **Maisons Départementales des Personnes Handicapées** (les MDPH) sont chargées de l'accueil et de l'accompagnement des personnes handicapées et de leurs proches. Par définition il existe une MDPH dans chaque département. C'est votre **guichet unique** pour toutes les démarches liées aux situations de handicap.

La personne handicapée est au cœur de ce dispositif, grâce une prise en compte de ses besoins par une équipe pluridisciplinaire, afin de reconnaître ses droits à la compensation.

Témoignage

Ma vie professionnelle a débuté dans l'animation, dans le secteur de la fonction publique.

Quand à l'âge de 38 ans, mes saignements de nez sont devenus vraiment gênants (plus fréquents, hémorragiques) surtout vis-à-vis des enfants que je côtoyais dans mon travail ; la fatigue s'accentuant, j'ai demandé un reclassement à mon employeur. J'ai dû faire un dossier médical avec mon médecin traitant et passer devant des conseillers experts (corps médical).

J'ai souhaité travailler comme agent administratif sans contact avec le public : au bout d'un an, j'ai obtenu un poste ; pendant cette attente, il a fallu que mon médecin me déclare en arrêt de travail pour longue maladie.

Des démarches ont encore été nécessaires pour être dispensée du contact avec le public et demander une RQTH auprès de la MDPH pour assurer mon maintien à ce poste. Il a fallu que d'autres aménagements s'organisent comme l'obtention d'un bureau individuel en 2017. J'ai fait valoir ma RQTH accompagnée d'un courrier du Pr Carette, médecin du Centre de Compétence de la maladie de Rendu-Osler à l'hôpital Tenon à Paris où je suis suivie.

Grâce à cette reconversion et à ces aménagements obtenus progressivement sur 6 années, je peux encore actuellement exercer une activité professionnelle à temps complet. ***Saliha,*** *49 ans*

4.3.2.7. Le handicap et la constitution du dossier MDPH

Lorsqu'une personne est touchée par la MRO, il peut être dans son intérêt, suivant la sévérité de sa maladie et son impact sur son activité professionnelle, de constituer un dossier de reconnaissance de handicap et être amené à demander une compensation liée à un handicap. L'ensemble des demandes de prestations de compensations sont réunies dans un même document. Pour la MRO, la RQTH et la demande de carte de priorité (voire la carte de mobilité inclusion pour certaines personnes), correspondent à la demande de compensation liée à l'expression de cette maladie pour les personnes les plus impactées.

Pour cela, vous devrez remplir un formulaire et l'adresser à la maison départementale des personnes handicapées de votre lieu de résidence (la MDPH). Vous pouvez vous procurer le formulaire **cerfa 15692*01** auprès de la MDPH de votre département ou sur internet. Il n'est pas nécessaire de l'envoyer en recommandé avec accusé de réception.



Le formulaire de demande MDPH est composé de 8 pages et d'un certificat médical. Les 4 premières pages concernent les aspects administratifs : identité, adresse, situation familiale, situation professionnelle etc.

Le cœur de ce formulaire c'est le **projet de vie :** il permet d'apporter à la MDPH les éléments permettant de comprendre vos besoins et d'adapter des solutions à votre situation. L'équipe d'évaluation sera sensible aux conséquences de la maladie sur la vie quotidienne : c'est sur ce point qu'il faut insister et non sur le diagnostic de la maladie en soi. Vous pouvez y parler de vos souhaits et de vos besoins : que voulez-vous accomplir à l'école ? Au travail ? Quels projets personnels ? Quelles difficultés devez-vous surmonter ? Qu'est-ce qui pourrait vous aider dans la réalisation de vos projets ? Vous pouvez être aidé par un travailleur social, la MDPH ou une association pour sa rédaction.

La MRO entraine certaines limitations qu'il faut traduire à ce moment du dossier. Le projet de vie est propre à chaque personne et correspond vraiment à vos difficultés et à vos besoins pour les compenser, ainsi qu'à vos projets.

La personne atteinte de la MRO doit quotidiennement faire face à des hémorragies nasales plus ou moins abondantes et il est important dans le projet de vie de souligner les conséquences sociales et physiques de ces hémorragies. Sans signe précurseur, elles peuvent survenir à tout moment de la journée mais aussi pendant le sommeil. Ce risque permanent et imprévisible peut entraîner stress, anxiété, peur de sortir de chez soi. Cela affecte grandement la vie sociale (activités de loisirs, relations amicales et familiales...), accroit une tendance à s'isoler et à devenir fragile psychologiquement.

Les pertes de sang engendrent une anémie chronique, par manque de fer, d'où une fatigue générale qui s'intensifie à chaque effort. La fatigue peut entrainer des difficultés à faire face à un travail à temps plein, à pouvoir exercer une activité professionnelle quand la maladie devient trop envahissante.

Une réorientation professionnelle ou scolaire devra parfois être envisagée pour faire face.

Dans le projet de vie, vous pouvez mettre en avant le fait que vous aurez probablement besoin :

- d'une nouvelle formation professionnelle pour un métier à moindre risque. Par exemple : une formation de cadre de santé pour une infirmière qui ne peut plus exercer. Les fonctions administratives ou d'encadrement sont éventuellement envisageables ;
- d'une compensation financière liée à une perte de revenus en raison du travail à temps partiel, voire de l'invalidité.

Un certificat médical de 4 pages doit être joint au formulaire. Il est important de le remplir avec votre médecin, soit votre médecin traitant, soit un spécialiste de votre centre de compétences. Le certificat médical apporte

des informations précieuses pour l'équipe de la MDPH sur le quotidien de la personne et les retentissements sociaux, professionnels de la maladie. **C'est sur les conséquences de la maladie que vous devez insister et non sur le diagnostic de la maladie.** Par exemple, y indiquer que la prise de bétabloquant augmente la fatigue déjà existante. Vous pouvez joindre d'autres certificats de moins de 3 mois qui attestent que vous avez mis en place un suivi avec d'autres spécialistes et les comptes-rendus opératoires.

Des renseignements détaillés sur les aides et prestations sont téléchargeables à partir du site internet d'Orphanet :

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

Témoignage

En novembre 2016, mon médecin généraliste a établi un certificat médical précisant que je souffrais de plus en plus de dyspnée au moindre effort et lorsque je marchais sur un sol en pente ou pour monter un escalier, afin que je puisse obtenir une Carte de Stationnement pour Personnes Handicapées.

J'ai envoyé un dossier complet à la Maison Départementale des Personnes Handicapées du Val d'Oise. Ayant reçu un courrier de refus fin mai 2017, j'ai à nouveau constitué un dossier de recours gracieux avec un deuxième certificat médical de mon médecin. Une réponse positive est arrivée fin septembre 2017, puis début novembre les consignes particulières pour fournir une photo d'identité à l'Imprimerie Nationale qui est en charge de la fabrication de cette carte. J'ai reçu cette précieuse carte dans le courant du mois de février 2018.

La maladie m'a appris à faire preuve de patience. ***Catherine,*** *67 ans*

4.3.3. La prise en charge médico-sociale

4.3.3.1. La prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale

L'Arrêté du 2 mai 2001 stipule que le diagnostic génétique conditionne la prise en charge par l'Assurance Maladie (Sécurité sociale).

4.3.3.2. La prise en charge financière de l'Affection Longue Durée (ALD)

Qu'est-ce qu'une ALD ?

Lorsque vous vous rendez chez le médecin, vous devez généralement payer ce qu'on appelle un ticket modérateur. Le ticket modérateur est la partie qui reste à votre charge, après le remboursement de l'Assurance Maladie. En pratique, si vous êtes atteint de la MRO, vous pouvez être exonéré de ce ticket modérateur et bénéficier du régime de l'affection longue durée (ALD). L'Assurance Maladie a établi une liste de 30 affections, l'ALD 30. Si vous êtes atteint de la MRO, vous rentrez dans le cadre de l'**ALD 31,** qui couvre les affections dites « hors liste ».

Les patients qui sont apparentés et qui ne prennent pas de traitement ne peuvent pas bénéficier du régime de l'ALD exonérante, ce qu'on appelle le 100%. **Pour bénéficier de l'ALD 31, il faut être sous traitement.**

Qu'est-ce que cela prend en charge ?

Il est important de rappeler que le **100 % ne s'applique que pour l'affection concernée,** les soins en rapport avec cette affection, et éventuellement la prise en charge des transports pour se rendre à des soins en rapport avec l'affection longue durée. Pour tout ce qui ne concerne pas votre pathologie à 100 %, seule une mutuelle vous permettra d'être remboursé du complément. En effet, si vous avez un 100 % pour la MRO, mais que vous vous cassez la jambe dans l'escalier, le 100 % ne fonctionnera pas et vous serez pris en charge par l'Assurance Maladie comme tout le monde.

De plus, malgré une prise en charge à 100 %, il peut rester une partie plus ou moins importante à payer, ce qui constitue **un reste à charge** (dépassements d'honoraires, forfait hospitalier, franchise médicale, etc.). Ce reste à charge peut être remboursé par votre mutuelle, mais là encore ce n'est pas systématique. Il faut bien se renseigner au moment du devis, avant de souscrire à une mutuelle.

ALD et mutuelle

Etre à 100 % n'est pas une obligation non plus. Votre mutuelle, si vous en avez une, peut suffire à couvrir vos dépenses de santé. Il ne s'agit pas du même suivi lorsque l'on a subi une chirurgie ou bien que l'on soit suivi très régulièrement chez un spécialiste ou que l'on ait besoin de soins paramédicaux réguliers.

Les mutuelles sont facultatives et payantes. Les tarifs des mutuelles varient par exemple en fonction de l'âge, de la concurrence, probablement aussi de la région. Le choix du contrat doit se faire au cas par cas.

Pour toutes les pathologies, il est aussi possible de demander des aides financières : dans un premier temps, sans nécessairement avoir recours à une assistante sociale, vous pouvez adresser à la caisse d'Assurance Maladie, Pôle Solidarité, service des aides financières un formulaire circonstancié et agrémenté de tous les justificatifs. Vous pouvez aussi vous adresser au service social de votre mairie.



Comment faire une demande/un renouvellement ?

Votre interlocuteur est votre médecin traitant. C'est à lui de compléter le protocole de soins qui sera adressé au contrôle médical de la caisse d'Assurance Maladie. Si votre médecin traitant ne veut pas le faire car il connaît mal la maladie, vous pouvez vous adresser aux **médecins du centre de compétences** où vous êtes suivi.

Votre médecin envoie à la CPAM un certificat médical avec le diagnostic et le protocole de soins coordonnés.

Une fois la demande acceptée par la CPAM, le médecin traitant vous remettra le volet 3 du protocole destiné au patient. Pensez à mettre à jour votre carte vitale à une borne automatique en pharmacie par exemple pour faire figurer la prise en charge à 100% de votre maladie. On peut faire le choix de demander un 100% même des années après que le diagnostic ait été posé.

Bon à savoir

Voies de recours

Une contestation de la décision de l'Assurance Maladie par lettre recommandée avec accusé de réception dans le délai d'un mois doit être adressée à la **Commission de Recours Amiable (CRA)** de votre caisse. Le courrier se fait sur papier libre, en indiquant vos noms, prénoms et date de naissance. Si votre demande est rejetée, vous pourrez ensuite engager une procédure auprès du **Tribunal des Affaires de Sécurité sociale (TASS).** En dernier ressort, vous pourrez faire appel auprès de la **Cour d'appel** et/ou vous pourvoir devant la **Cour de Cassation.**

Témoignage

Pendant plusieurs années, ce fut un peu l'errance.

J'ai enchainé les examens : scanners thoracique, cérébral, prises de sang régulières, vaso-occlusion, gaz du sang…

J'étais suivie dans l'hôpital de ma ville. Puis j'ai déménagé et ai pris contact avec mon nouveau médecin traitant. Après lui avoir expliqué la maladie, la situation, elle m'a expliqué que je pouvais prétendre à une prise en charge. Elle a donc rempli le protocole de soin en m'expliquant rapidement le fonctionnement global. Elle m'a ensuite indiqué le type d'examens que je devais subir pour les noter sur la demande. À ce moment, j'ai été un peu déconcertée par les questions de mon médecin qui paraissait si peu sûre de ce qu'elle effectuait.

L'ALD a été acceptée par la Sécurité sociale pour une durée de 4 ans.

Entre temps mon fils a été diagnostiqué MRO. Après sa visite multidisciplinaire, j'ai effectué la même démarche le concernant et la demande a été acceptée.

Le protocole de prise en charge est rempli par le médecin, un volet est destiné au patient, un autre au médecin de l'Assurance Maladie et le dernier au médecin traitant.

Sur ce formulaire sont inscrits les traitements et examens nécessaires au suivi de la maladie.

Tous les examens pratiqués ou les prescriptions (fer, prises de sang, scanner, échographie, radiographie, ...) dans le cadre de la maladie sont pris en charge à 100 % et par conséquent les frais de ces soins ne sont pas à avancer.

Il est également important de surveiller la date de fin de l'ALD car le renouvellement n'est pas automatique. ***Carine,*** *42 ans*

Remboursement des frais de transport

La prescription médicale d'un transport au titre d'une ALD, et donc en dehors des autres situations pouvant ouvrir droit à la prise en charge du transport (hospitalisation, transport en série, convocation médicale, etc.) répond à des conditions de prise en charge spécifiques.

Pour la prise en charge de ses frais de transport, le patient atteint d'une ALD doit remplir les trois conditions cumulatives suivantes :

1. Il doit être reconnu atteint d'une ALD.

2. Le transport réalisé doit être en lien avec l'ALD.

3. Il doit présenter une des incapacités ou déficiences définies par le référentiel de prescription des transports fixé par l'arrêté du 23 décembre 2006.

Attention : si vous êtes atteint d'une ALD, et que vous présentez par ailleurs une incapacité ou une déficience (définies par le référentiel de prescription des transports), vous pouvez bénéficier de la prise en charge d'un moyen de transport individuel ou des transports en commun lorsque vous vous rendez à une consultation pour traitements ou examens en lien avec votre ALD. Cependant, la prise en charge de ce transport ne sera autorisée que si vous êtes accompagné par un tiers.

Des renseignements détaillés sur les aides et prestations sont téléchargeables à partir du site internet d'Orphanet :

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf Fin

4.3.4. Prêt bancaire : accéder à une assurance emprunteur

4.3.4.1. Contexte

Conformément à l'article 1141-1 du code de la santé publique, « les entreprises qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord. En outre, ils ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci. »

En d'autres termes :

- il est interdit à l'assureur d'interroger le candidat à l'assurance sur le fait qu'il est porteur d'une mutation génétique ;
- si le candidat à l'assurance déclare être porteur d'une mutation génétique, il est interdit à l'assureur de tenir compte de cette information ;
- le candidat à l'assurance n'est pas obligé par la loi française de déclarer le fait d'être porteur d'une mutation génétique.

4.3.4.2. Comment procéder ?

Si vous avez un projet d'achat qui nécessite une demande de prêt à votre banque vous pouvez être en situation d'avoir à déclarer un risque aggravé ; cette situation ne tient pas au fait d'être porteur d'une mutation génétique mais aux conséquences médicales de celles-ci. Dans ce cas, avant même de vous engager dans une promesse d'achat et de rechercher votre crédit, préoccupez-vous d'abord d'obtenir une assurance emprunteur. **L'assureur spécialisé en risque aggravé est votre interlocuteur direct** en ce qui concerne les questions liées à l'assurance emprunteur que vous allez souscrire, qu'il s'agisse du questionnaire médical, de la tarification, des limites ou exclusions de garantie, des motifs liés à la décision d'assurance. Il est conseillé de **demander plusieurs devis en parallèle :** assureur, courtier en assurance, banque.

Afin de réaliser un devis, vos interlocuteurs devront obtenir de votre part les éléments suivants : montant de prêt souhaité, durée souhaitée, garanties demandées, quotité à assurer et certificat médical. Après analyse de la demande, une réponse vous sera donnée, dans un délai d'un à deux mois. Cette réponse pourra être une proposition d'assurance avec ou sans surprime, ou un refus.

En cas de refus, votre dossier est transmis à **un groupe de réassureurs :** il s'agit en quelque sorte des assureurs des assureurs. Vous pouvez écrire directement au médecin-conseil de l'assureur qui doit vous répondre pour connaitre les raisons médicales qui ont motivé la décision de refus d'assurance. Les coordonnées respectives de l'assureur et du médecin conseil sont indiquées sur les courriers de l'assureur.

Après avoir trouvé votre assurance emprunteur, vous pouvez engager les démarches auprès de **différents prêteurs** ou auprès d'un **courtier en crédit** pour obtenir votre prêt.

Vous pouvez être porteur du gène muté, mais sans avoir de signes cliniques ; dans ce cas il est important de se rapprocher de votre médecin et de l'assureur. Ceux-ci vous conseilleront sur la marche à suivre.

En effet, l'assureur peut considérer que si la maladie ne s'est pas déclarée, vous n'avez pas de risque aggravé à déclarer. Mais il n'y a actuellement pas de consensus sur la conduite à adopter dans ce cas de figure.

Vous avez aussi la possibilité de chercher **un contrat individuel en dehors de votre banque en choisissant les alternatives suivantes :** utiliser un contrat assurance-vie en garantie, n'assurer que votre conjoint ou vous assurer au « tiers garant ».

4.3.4.3. La convention AERAS et l'assurance emprunteur

Les personnes malades rencontrent parfois des difficultés pour souscrire un contrat d'assurance invalidité-décès lorsqu'elles souhaitent emprunter pour acquérir un bien ou souscrire une assurance voyage.

Pour les aider, l'Etat, les assureurs, les banques et des associations de patients ont signé une convention nommée AERAS : **s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé.**

En vigueur depuis le 6 janvier 2007, cette convention prévoit notamment une plus grande transparence dans la gestion des demandes, une meilleure information des demandeurs d'emprunts, un accès facilité à l'assurance invalidité, la mise en place du droit à l'oubli et d'un mécanisme limitant le montant des surprimes d'assurance et une médiation en cas de litige sur l'application de la convention.

Pour plus d'information sur l'AERAS :
http://www.aeras-infos.fr/

Attention ! Il ne faut pas occulter de mentionner les manifestations de la maladie lors des réponses au questionnaire médical car cela peut avoir des conséquences très lourdes. En cas de décès ou d'invalidité, il est probable que l'assureur apprenne la fausse déclaration. La garantie ne jouera pas et il appartiendra à l'emprunteur ou à son conjoint de rembourser le capital restant dû à la banque.



Témoignage

Un épisode de fortes épistaxis m'a obligé à annuler en 2012 un vol vers Lyon auprès d'une compagnie low cost bien connue. Ayant pris une assurance annulation, j'avais cru pouvoir être facilement remboursé de mon vol. Il n'en a rien été.

La compagnie low cost proposait une police d'assurance émanant d'un assureur espagnol. Les clauses de ce contrat excluaient bien sûr une garantie en cas de maladie connue préalablement au vol. Cet assureur a exigé, pour me rembourser, la justification médicale de l'annulation de mon vol.

Mon médecin a bien entendu refusé de mentionner la cause médicale de mon annulation de vol, eu égard au secret médical qui prévaut en France.

J'ai dû menacer l'assureur de poursuites judiciaires pour obtenir gain de cause. ***Gilles,*** *65 ans*

4.3.4.4. Appui des associations

Vous pouvez consulter les sites de la Fédération Française des Sociétés d'Assurance (FFSA) et du Groupement des Entreprises Mutuelles d'Assurance (GEMA).

Les associations peuvent apporter **information, conseil et orientation** aux futurs emprunteurs susceptibles de présenter un risque aggravé de santé, et ce à toutes les étapes de leur démarche de prêt.

Une ligne téléphonique associative, mise en place par le **Collectif Inter-associatif Sur la Santé** traite de façon transversale des questions juridiques et sociales en lien avec les problématiques liées à la santé :

Santé Info Droits – 0 810 004 333 (numéro AZUR), également joignable au 01 53 62 40 30 (du lundi au vendredi de 14h-18h et le mardi / jeudi jusqu'à 20h).

Bon à savoir

Voies de recours

Quelles que soient les décisions prises il existe des voies de recours, avec des délais impératifs de 2 mois en général à respecter. En cas de litige vous opposant à l'administration malgré vos recours, vous pouvez vous adresser à un **délégué du Défenseur des droits** proche de votre domicile.

La **Commission de médiation** mise en place dans le cadre de la convention AERAS a pour objet de traiter les réclamations des patients concernant l'application de la convention AERAS.

Vous pouvez saisir la Commission de médiation si vous considérez que les dispositions de la convention n'ont pas été respectées dans la gestion de votre demande d'assurance ou de crédit. A noter que la Commission n'intervient pas lorsque le prêt est déjà mis en place.

Témoignage

Diagnostiquée « Rendu-Osler » en 2012, chez moi, ce sont les poumons et le foie qui sont touchés, mais je vais très bien.

Je vis seule avec mon fils de 8 ans. Je fais construire une maison et j'ai, pour cela, demandé un emprunt bancaire qui m'a été accordé sans problème, sous réserve d'acceptation de mon dossier d'assurances. Les 5 compagnies d'assurance que j'ai contactées ont toutes refusé mon dossier en première lecture. Certaines m'ont proposé de passer en « commission AERAS », mais mon dossier a également été refusé. Certaines m'ont donc proposé de passer en « commission spéciale » pour étudier mon dossier à un 3e niveau, mais là encore, mon dossier a été refusé. De l'aveu de l'une des compagnies, si la maladie n'est pas connue, les assureurs ne prennent pas de risque…

Après des mois de parcours « assurances », mon banquier a obtenu l'accord de sa direction pour me faire la proposition suivante : hypothéquer la maison et demander à mes parents de se porter garants en mettant leurs économies pour le montant et la durée de l'emprunt sur un placement proposé par la banque.

Selon les recommandations de « Santé Info Droits » que j'ai contacté en dernier ressort, sur les conseils de l'AMRO, le défenseur des droits aurait pu m'aider dans mes démarches. Pour ma part et dans la mesure où le temps pressait, j'ai opté pour un financement avec l'aide de mes proches. ***Ida,*** *44 ans*

4.4. Les conséquences psychologiques

Du fait de sa gravité potentielle et son origine génétique, la MRO n'est pas une maladie ordinaire. C'est une affection qui peut se transmettre aux enfants. La vie avec la maladie génère de nombreuses questions, et peut provoquer un sentiment de culpabilité, d'angoisse ou de déprime.

La fatigue, l'isolement, l'incompréhension de l'entourage, la gêne liée à l'affichage de sa maladie (en particulier lors des saignements), l'errance médicale, la culpabilité de transmettre la maladie peuvent générer chez la personne une forme d'anxiété, d'angoisse et/ou dépression qui ont alors des répercutions sur l'état psychologique. Il est important de briser l'isolement créé par la maladie rare et d'en parler avec son entourage, son médecin, un psychologue, etc. L'AMRO-HHT-France peut également apporter son soutien dans ces moments difficiles.

4.4.1. L'annonce du diagnostic

Lorsque le patient est diagnostiqué « Rendu-Osler », il reçoit à la fois l'explication des problèmes de santé dont il souffre et l'information pour sa prise en charge. Il apprend que sa maladie étant génétique, sera présente à vie, qu'elle a pu ou pourrait se transmettre à ses enfants, qu'elle le contraint à un suivi médical à vie et à certaines précautions.



Après l'annonce, les patients ont en général besoin de temps pour « s'ajuster » à la maladie d'un point de vue social, affectif, émotionnel et économique.

Le diagnostic peut aussi apporter un certain soulagement à des personnes qui souffraient auparavant sans savoir pourquoi : un nom est enfin mis sur leurs troubles. Cette « reconnaissance » de leur différence peut être la bienvenue.

4.4.2. L'aspect chronique

L'aspect chronique de la maladie peut provoquer une angoisse permanente du malade. Hanté par la crainte de voir les épistaxis revenir, il guette leur arrivée et peut ainsi les favoriser. Le quotidien peut devenir une suite d'épisodes d'attente anxieuse. Un cercle vicieux s'installe qui peut aller jusqu'à rendre difficile une projection dans le futur.

Les visites aux urgences répétées, les transfusions, les perfusions de fer, les embolisations et autres interventions chirurgicales sur le long terme sont également difficiles à accepter. C'est un rappel du caractère sérieux de la maladie.

Les conséquences pour le quotidien des malades peuvent être difficiles : absentéisme scolaire ou professionnel, désinvestissement dans les amitiés, dans les activités (comme le sport, par exemple), crainte face au risque de voyager, isolement. Dans le même temps, la place du malade dans la famille peut être modifiée. La maladie provoque une compassion naturelle, mais celle-ci peut induire une anxiété latente qui pèse sur les patients et notamment sur les enfants.

Témoignage

Voici ce que je vivais, *avant le Bevacizumab*

Commencer à saigner du nez vers l'âge de 12 ans, ne pas s'inquiéter car mon père et mon grand-père saignaient eux-aussi.

Avoir des paquets de mouchoirs dans toutes les pièces de la maison, dans les sacs, les valises…

Être essoufflée dès le moindre effort et ne plus pouvoir faire de la haute montagne, être fatiguée en permanence, se piquer à l'EPO mais ne jamais gagner le tour de France.

Visiter les urgences, subir de multiples séjours hospitaliers, être en congé maladie, rencontrer les médecins qui ne connaissent pas cette maladie.

Attendre, avec une épée de Damoclès au-dessus de la tête, le moment où il faudra vous greffer un foie…

Après le Bevacizumab :

Avoir toujours des mouchoirs mais de manière plus raisonnable, fréquenter l'hôpital une fois par mois pour la perfusion de Bevacizumab.

Avoir une échographie cardiaque et une IRM hépatique seulement une fois par an, espérer qu'un traitement plus facile à prendre que le Bevacizumab en intraveineux sortira et pourra nous garantir une vie sans cette maladie.

***Chantal,** 62 ans*

4.5. L'aspect génétique



4.5.1. Impact de la maladie au sein de la famille

Au sein de la famille. Il arrive que les parents vivent mal le caractère génétique de la maladie et que celui qui a transmis la mutation ressente une culpabilité. Les frères et sœurs, quant à eux, doivent gérer la menace que représente la maladie. Un sentiment de culpabilité peut apparaître chez les membres de la famille qui ont été épargnés tandis que leurs frères et sœurs souffrent. Au sein de la famille, la maladie est la souffrance de tous. Son impact est important et quelquefois insidieux. Le caractère impressionnant pour un jeune enfant de voir un de ses parents ou de ses grands-parents saigner abondamment du nez, lors d'une réunion de famille par exemple, peut s'avérer assez traumatisant.

Peur, déni ou empathie, l'entourage du malade peut éprouver toutes sortes de sentiments excessifs ou contradictoires. Le malade peut devenir l'objet de toutes les attentions, de toutes les inquiétudes, au détriment des autres membres de la famille et notamment de la fratrie.

Dans la fratrie, la place de chacun est délicate à maintenir et à respecter. Si une juste distance ne se met pas en place, il y a risque de déprime, voire de dépression qui peut, petit à petit, toucher chaque membre de la famille.

Témoignages

Ma maman a été diagnostiquée Rendu-Osler à l'âge de 70 ans et ce fut un énorme choc de l'apprendre car il n'y avait aucun antécédent dans la famille.

Nous avons pris les choses en main pour qu'elle soit suivie médicalement par le centre de référence et lors de sa première consultation, ma sœur et moi avons été également diagnostiquées Rendu-Osler.

Chacune de nous réagit différemment : ma sœur est dans le déni et ne souhaite avoir aucune information médicale ; de mon côté je me suis investie dans la vie de l'association de la maladie pour faire avancer la recherche et communiquer avec d'autres malades.

Mère de quatre enfants, je suis partagée entre l'envie de ne pas toujours leur parler de la maladie et dans le même temps j'essaie de les tenir informés des avancées médicales et leur faire prendre conscience des conséquences graves que peut induire cette maladie.

Je souhaiterais que mes enfants, ainsi que mon neveu et ma nièce, fassent la démarche de diagnostic mais aucun, à ce jour, n'en a exprimé le désir.

***Sylvie,** 57 ans*

Quand j'ai eu le résultat du diagnostic de la maladie de Rendu-Osler pour moi à l'âge de 46 ans, nous avons choisi mon conjoint et moi de dire à nos 3 enfants alors âgés de 13 ans, 15 ans et 18 ans que nous souhaitions pour eux qu'ils fassent une prise de sang pour se faire diagnostiquer à leur tour. Il nous a semblé important d'aborder avec eux cette question du diagnostic, sans leur imposer, bien sûr.

Nous avons pris le temps d'en discuter, de répondre à leurs questions et de leur expliquer nos arguments :

- *l'importance de « savoir », afin de pouvoir prévenir certaines complications liées à cette maladie rare (MAV hépatiques à surveiller, MAV pulmonaire à « emboliser », suivi attentif lors d'une grossesse…) ;*
- *l'importance de s'informer pour mieux comprendre la maladie et avoir un suivi médical adapté dans un centre de compétence, afin de suivre l'évolution propre à chacun, des manifestations de cette maladie.*

Portés certainement par notre démarche auprès d'eux, ils ont accepté et décidé de se faire diagnostiquer. Ils ont souhaité le faire tous les 3 ensemble et cela les a aidés à faire face à ce moment délicat.

La maladie de Rendu-Osler avec son caractère génétique impacte la sphère familiale et c'est de cette façon que j'ai souhaité prendre mes responsabilités en tant que parent : ne pas dramatiser mais plutôt accompagner mes enfants vers la connaissance pour qu'ils puissent prendre en compte le mieux possible les symptômes de cette maladie pour eux-mêmes, ne pas les laisser dans le doute, comme c'est le cas de mes cousines et de leurs enfants devenus adultes, qui ne sont pas encore diagnostiqués. ***Emmanuelle,** 53 ans*

4.5.2. L'information de la parentèle

Si on vous diagnostique une maladie génétique héréditaire, vous êtes tenu de prévenir les membres de votre famille susceptibles d'être également atteints par la même mutation. Pour ce faire, vous pourrez soit communiquer directement avec ces personnes, soit demander au médecin de le faire pour vous.

Si vous choisissez de les informer vous-même, votre médecin peut vous aider, par exemple à l'aide d'un document expliquant la maladie, ou en vous proposant une consultation de conseil génétique. Si vous en ressentez le besoin, un psychologue pourra vous accompagner dans cette démarche. L'AMRO HHT-France peut également vous aider.

Si vous demandez à votre médecin de procéder à cette information, il enverra aux membres de votre famille une lettre qui ne mentionnera ni votre identité, ni le diagnostic de la maladie, mais qui recommandera de prendre rendez-vous auprès d'une consultation de génétique en raison des mesures

de prévention ou de soins possibles. Cette solution, qui permet d'aider certaines familles, n'est toutefois pas la plus appropriée, la communication familiale étant à favoriser.

Au-delà du caractère médical et éthique de cette démarche, **l'information à la parentèle est une obligation encadrée par la loi :** la loi de bioéthique rend obligatoire l'information des proches si, en cas de maladie grave, des mesures de dépistage et de prévention sont possibles.

En complément de la loi de bioéthique, le décret du 20 juin 2013 précise quelques règles de cette information de la parentèle :

- La personne peut demander à ne pas connaître les résultats de son propre test, et déléguer au médecin la transmission des informations aux autres membres de la famille.
- La personne peut demander à ce que ces informations soient transmises anonymement.
- Dans le cas particulier où vous auriez fait un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes), le médecin, si vous l'y autorisez, transmettra ces informations au responsable du centre d'Assistance médicale à la reproduction (qui a attribué vos gamètes à un ou des couple(s) infertile(s)), afin de prendre les mesures nécessaires pour les enfants qui seraient nés de ce don.

Témoignage

Maman avait des hémorragies nasales très fréquentes, longues, particulièrement impressionnantes. Petit, je prenais cela comme une faiblesse familiale. « C'est comme ça » me disais-je, pensant que les traitements médicaux iraient en s'améliorant dans le temps.

Confiance dans le progrès, insouciance de l'avenir !

Plus tard la prise de conscience s'est faite petit à petit en constatant ces mêmes problèmes chez certains de mes petits-enfants, certains neveux et nièces, puis moi-même. L'une de mes filles, médecin maintenant, a découvert tardivement qu'elle était touchée elle-même, alors qu'elle avait fait sa thèse de médecine, « inconsciemment », sur la maladie de Rendu Osler.

Mais dernièrement, suite à quatre hémorragies en 15 jours consécutifs et durant plus d'une demi- heure, cela m'a fait peur, comme à mon entourage.

Il s'agit alors sans attendre, de comprendre, d'estimer les risques. Il était temps ! Rendez-vous à Lyon : information, analyses ; je dois y retourner prochainement, et là mon petit-fils de 24 ans, touché lui aussi, m'accompagne pour qu'il soit informé également.

La machine est en route, la réflexion aussi, soutenue et éclairée non par mes sensations et ma subjectivité, mais par un suivi et des avis compétents permettant de gérer et d'optimiser la situation, pour moi, pour ma famille et pour les autres.

Maladie génétique, l'information familiale est alors un devoir, pour profiter de l'expérience acquise, éviter des risques graves inutiles, vivre mieux avec moins d'inquiétudes, soutenir la recherche utile pour apporter un plus aux personnes touchées par cette maladie. ***Xavier,*** *78 ans*

Informations utiles 5

5.1. Centres de compétences 77

5.2. Grilles de suivi des épistaxis 78

5.3. Mémo-index des liens utiles 80

5.3.1. Sites institutionnels de référence 80

5.3.2. Associations de malades 81

5.3.3. Sites européens 81

5.3.4. Documents téléchargeables 81

5.3.5. Les dispositifs de prise en charge et d'aides 82

5.4. Carte d'urgence 82

5.1. Centres de compétences

Cette liste est mise à jour sur le site internet de l'AMRO-HHT-France.

Ville	Établissement	Médecin coordinateur	Service
Angers	**CHU d'Angers** 1 Rue des Cèdres 49933 Angers	Dr Christian Lavigne	Service Médecine Interne **02 41 35 77 00**
Bordeaux	**Hôpital Saint André** 1 rue Jean Burguet 33000 Bordeaux	Pr Pierre Duffau	Service Médecine Interne (Unité 12) **05 57 82 27 12**
Clermont-Ferrand	**CHU D'Estaing** 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand	Dr Vincent Grobost	Service Médecine Interne **04 73 75 00 85**
Dijon	**Hôpital Le Bocage** 2 bd Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 Dijon cedex	Dr. Vanessa Leguy-Seguin	Service de Médecine Interne **03 80 29 34 32**
Genève (Suisse)	**HUG** (Hôpitaux Universitaires de Genève) 4, rue Gabrielle-Perret Gentil CH - 1211 Genève 14	Dr Boehlen [1] Dr Samii [2]	Service d'Angiologie et d'Hémostase [1] **+41 22 372 97 52 / 57** Service d'Hématologie [2] **+41 22 372 39 29 / 26**
Lausanne (Suisse)	**CHU Vaudois** Rue du Bugnon 46 CH - 1011 Lausanne	Dr Romain Lazor	Service de Pneumologie **+41 (0)2 13 14 47 35**
Lille	**Hôpital Claude Huriez** Rue Michel Polonowski 59037 Lille Cedex	Dr Hélène Maillard	Service de Médecine Interne 03 20 44 42 95 03 20 44 50 48
Lyon	**Hospices Civils de Lyon** Bâtiment A1 – 4e étage 59 Boulevard Pinel 69677 Bron Cedex	Dr Sophie Dupuis-Girod	Service de Génétique Secrétariat : **04 27 85 65 25**
Marseille	**Hôpital de la Timone** 264, Rue Saint-Pierre, 7e étage 13385 Marseille Cedex 05	Pr Jean-Robert Harlé	Service de Médecine Interne **04 91 38 87 63**
Montpellier	**Hôpital Saint Eloi** 80 Av. Augustin Fliche 34295 Monpellier	Dr Sophie Rivière	Service Médecine Interne **04 67 33 73 32 / 37**
Nancy	**Hôpital Brabois** Tour Drouet - 4e étage Rue du Morvan 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy	Dr Shirine Mohamed	Service de Médecine Interne **03 83 15 41 43**
Nantes	**CHU de Nantes - Hôtel Dieu** 1 Place Alexis Ricardeau 44093 NANTES Cedex 1	Pr Marc-Antoine Pistorius	Service de Médecine Vasculaire **02 40 08 33 55**

Ville	Établissement	Médecin coordinateur	Service
Paris	**Hôpital Ambroise Paré** 9 avenue Charles de Gaulle 92104 Boulogne Billancourt	Pr Thierry Chinet	Service de Pneumologie Secrétariat RDV Mme B. CHESNEAU **01 49 09 58 02**
	Hôpital Tenon 4 rue de la Chine 75790 Paris cedex 20	Dr Antoine Parrot	Service de pneumologie **01 56 01 76 29**
Poitiers	**CHU La Milétrie** Tour Jean Bernard 86021 Poitiers cedex	Dr Brigitte Gilbert-Dussardier	Service de Génétique Médicale **05 49 44 39 22**
Rennes	**Hôpital Pontchaillou** 2 Rue Henri Le Guiloux 35033 Rennes	Dr Romain Corre	Service de Pneumologie **02 99 28 24 78**
Strasbourg	**Hôpital de Hautepierre** Avenue Molière 67200 Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh	Service de Génétique Médicale **03 88 12 81 20**
Toulouse	**Service de médecine interne immunologique clinique** Pôle digestif - Bât. H2 - CHU Rangueil 31059 Toulouse cedex	Pr Laurent Alric	Service de Médecine interne **05 61 32 35 95** ou **05 61 32 36 69** RdV : **05 61 32 39 54**
Tours	**Hôpital Bretonneau** 2, Bd Tonnellé 37044 TOURS Cedex	Dr Pascal Magro	Service de Pneumologie **02 47 47 37 87**

5.2. Grilles de suivi des épistaxis

Pour assurer le suivi objectif des épistaxis qui permet de visualiser les tendances dans le temps, il est vivement conseillé de renseigner la durée quotidienne de vos épistaxis sur des grilles de suivi (accessible sur www.rendu-osler.fr). Ce suivi offre aux professionnels de santé une mise en perspective de vos épistaxis et peut vous permettre de vous associer à des essais thérapeutiques (comparaison avec l'antériorité, pour mesurer de l'efficacité du produit testé).

FICHE DE SURVEILLANCE DES EPISTAXIS DANS LA MALADIE DE RENDU-OSLER Annexe 2

Nom : Prénom : Date de naissance :
Année : 20 Mois :

Inscrire dans la colonne correspondant au jour du mois, **la durée en minutes** de chaque épistaxis.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Episode 1																															
Episode 2																															
Episode 3																															
Episode 4																															
Episode 5																															
Episode 6																															
Episode 7																															
Episode 8																															
Total																															

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Transfusion Nb CGR																															
Fer IV (mg)																															
Hemoglobine																															

Noter la liste des évènements que vous jugez importants survenus pendant cette période, la date de début et de fin, la prise d'autres traitements :

Date :	Commentaire :

5.3. Memo-index des liens utiles

5.3.1. Sites institutionnels de référence

Ministère de la Santé
www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html

Ministère de la Recherche
www.recherche.gouv.fr

Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale)
http://www.inserm.fr/

Fondation pour la recherche médicale
www.frm.org

Fondation maladies rares
http://fondation-maladiesrares.org/

La Fondation maladies rares finance et accompagne des projets ciblés portés par des acteurs du monde de la santé et de la recherche et crée une chaîne de savoir-faire unique pour aider au diagnostic, développer de nouveaux traitements et améliorer le quotidien des malades et leurs familles.

Maladies rares Info service
www.maladiesraresinfo.org (01 56 53 81 36)

Maladies Rares Info Services répond quotidiennement aux demandes des personnes malades, de leurs proches et des professionnels de santé.

Alliance Maladies Rares
www.maladiesrares.org

L'Alliance Maladies Rares rassemble plus de 200 associations de malades. L'AMRO-HHT-France en est membre co-fondateur. Elle a pour mission de faire connaître et reconnaître les maladies rares auprès du public, d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des personnes atteintes de pathologies rares, d'aider les associations de malades et de promouvoir la recherche afin de donner l'espoir de guérison.

Filière FAVA-Multi
http://www.favamulti.fr

Son objectif est d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie des personnes atteintes par ces maladies et de renforcer la connaissance sur ces pathologies.

Centre de référence de la MRO
www.rendu-osler.fr

Orphanet
www.orpha.net/

Orphanet est une ressource rassemblant et améliorant la connaissance sur les maladies rares, afin de faciliter et perfectionner le diagnostic, le soin et le traitement des patients atteints de maladies rares. Son objectif est de fournir

des informations de haute qualité sur les maladies rares et de permettre le même accès à la connaissance pour toutes les parties prenantes.

5.3.2. Associations de malades

AMRO-HHT-France
http://amro-hht-france.org

HHT Europe
www.hhteurope.org/

Association européenne des malades de la MRO. Elle regroupe les associations de patients de plusieurs pays européens.

Cure HHT
http://curehht.org/

Association de patients américaine.

5.3.3. Sites européens

EURORDIS
www.eurordis.org

EURORDIS est une alliance non gouvernementale d'associations de malades, pilotée par les patients eux-mêmes. Elle fédère 738 associations de patients atteints de maladies rares dans 65 pays.

VASCERN
http://vascern.eu

Réseau européen de référence pour les maladies vasculaires rares dont fait partie la MRO.

5.3.4. Documents téléchargeables

PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins)
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/maladie_de_rendu-osler_-_pnds.pdf

LAP (Liste des Actes et Prestations)
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_31_lap_rendu-osler_web.pdf

Fiches de prise en charge en urgence et en soin courant
http://www.favamulti.fr/accueil-2/fiches-de-prise-en-charge-en-urgence-et-en-soin-courant/

Bonnes pratiques en cas d'urgence – Orphanet
https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/telangiectasiehemorragiquehereditaire_FR_fr_EMG_ORPHA774.pdf

Vivre avec une maladie rare en France – Aides et prestations (Orphanet)
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

5.3.5. Les dispositifs de prise en charge et d'aides

Handicap
www.handicap.gouv.fr

La CNSA (Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie)
http://www.cnsa.fr

Caisse d'allocations familiales
http://www.caf.fr

UNAASS (Union nationale des associations agréées du système de santé)
Anciennement CISS (Collectif Inter-associatif sur la Santé)

AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé)
www.aeras-infos.fr

5.4. Carte d'urgence

La carte ci-dessous peut servir aux malades Rendu-Osler en cas d'urgence. Vous pouvez vous en procurer auprès de l'AMRO-HHT-France ou du centre national de référence de Lyon (joelle.lucido-battier@chu-lyon.fr).

Personnes à prévenir en priorité

M/Mme ..... Tel : .....
M/Mme ..... Tel : .....
Médecin traitant : ..... Tel : .....
Spécialiste traitant : ..... Tel : .....

Suivi(e) par le centre de .....
Coordonnées : .....
Médecin : .....
Tel : .....

Carte médicale d'urgence

MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ

maladies rares

M/Mme .....
est suivi(e) pour une maladie de **RENDU-OSLER**

Epistaxis abondantes répétées ☐
Présence de MAV : ☐ pulmonaire ☐ hépatique ☐ cérébrale ☐ digestive

EVITER D'INTUBER le patient PAR LE NEZ
Prise en charge des **EPISTAXIS :** mèches résorbables «**SURGICEL**» en milieu hospitalier associé à une antibiothérapie.

La **maladie de Rendu-Osler** est une maladie génétique vasculaire rare. Elle se traduit par :
- des dilatations capillaires : télangiectasies cutanéo-muqueuses (ORL, buccales et digestives), pouvant entrainer des saignements ;
- et des malformations artério-veineuses (MAV), localisées au niveau du foie, des poumons et du système nerveux.

Epistaxis/saignements de nez: spontané(e)s, récidivant(e)s, chroniques et anémiant(e)s pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Bien évaluer la balance bénéfice/risque avant la prescription de traitements favorisant les hémorragies : anticoagulants, aspirine, AINS, etc.

HAS

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins :
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/maladie_de_rendu-osler_-_pnds.pdf

Association de patients : AMRO HHT France
www.amro-hht-france.org

Centre national de référence de la maladie de Rendu-Osler
Dr Sophie Dupuis-Girod – Hôpitaux Est – 69500 Bron
04 27 85 65 25
GHE-renduosler@chu-lyon.fr
www.rendu-osler.fr

Urgences ORL de l'hôpital E. Herriot de Lyon
04 72 11 60 80 (24h/24)

Remerciements

Nous remercions très chaleureusement la Fondation Groupama qui nous a permis l'édition de ce livret. Nous sommes très reconnaissants aux médecins et professionnels de santé qui nous ont apporté leurs compétences dans la rédaction, et notamment l'équipe du Dr Sophie Dupuis-Girod du centre de référence Rendu-Osler de Lyon, le Dr Sabine Bailly et le Pr Henri Plauchu.

Nous remercions très sincèrement toutes les personnes qui nous ont confié leurs témoignages.

Réf. : 3350-93304-052019 - StudioPAO/Groupama Supports & Services - Photos : Adobe Stock - Shutterstock - La Fondation Groupama participe à la protection de l'environnement en sélectionnant des imprimeurs référencés «imprim'vert» ainsi que des papiers issus de forêts gérées durablement.

Collection Espoirs
Maladies Rares



Association MALADIE DE RENDU-OSLER

http://amro-hht-france.org

amrohhtfrance.contacts@gmail.com

Exemplaire gratuit - Ne peut être vendu