



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation de la technique de radiofréquence sous muqueuse pour le
traitement des épistaxis de la maladie de Rendu-Osler**

Présentée et soutenue publiquement le 17 mai 2017 à 18h
Au Pôle Formation

Par Baptiste HOCHET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Geoffrey MORTUAIRE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

Résumé	11
Introduction	13
.I. La maladie de Rendu-Osler	13
A. Description clinique.....	13
B. Diagnostic positif.....	14
C. Génétique et physiopathologie	14
.II. Les épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler	16
A. Rappels anatomiques	16
B. Description clinique.....	18
C. Traitements des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler	19
.III. La technique de radiofréquence sous muqueuse	23
A. Description de la technique	23
B. Indications cliniques actuelles en ORL.....	23
.IV. Objectifs de l'étude	24
Matériel et méthodes.....	26
.I. Population	26
.II. Procédure chirurgicale	26
.III. Procédure de recueil des données	29
A. Données recueillies sur dossier	29
B. Questionnaires	29
.IV. Consentement des patients	33
.V. Statistiques.....	33
RESULTATS	34
.I. Population	34
A. Phénotype et génotype de la maladie.....	34
B. Prise en charge médicale de la maladie avant radiofréquence.....	35
.II. Evaluation thérapeutique	36
A. Efficacité.....	37
B. Tolérance et complications du traitement	42
C. Corrélation génotype/phénotype.....	43
.III. Evaluation de la qualité de vie par le score SF-36.....	43
A. Comparaison avec la population générale française.....	43
B. Corrélation entre score de qualité de vie SF-36 et score postopératoire ESS.....	44
C. Corrélation entre qualité de vie, statut génétique et présence d'une perforation septale ..	46
Discussion	47
.I. Population	47
.II. Evaluation de l'efficacité thérapeutique de la RFsM.....	48
.III. Place de la RFsM dans l'arsenal thérapeutique	50
.IV. Evaluation de la qualité de vie	53
.V. Corrélation génotype/phénotype.....	55
Conclusion.....	57
Références bibliographiques	58
Annexes	65
Annexe 1 : Questionnaire ESS et évaluation tolérance et complications de la RFsM	65
Annexe 2 : Questionnaire MOS SF-36 version 1.0 française	67

RESUME

Evaluation de la technique de radiofréquence sous muqueuse pour le traitement des épistaxis de la maladie de Rendu-Osler

Contexte : L'épistaxis est le symptôme le plus invalidant au quotidien pour les patients présentant une maladie de Rendu-Osler. Aucun traitement local n'a fait la preuve de sa supériorité.

Objectif : L'objectif principal était de poursuivre l'étude pilote menée en 2013 en évaluant l'efficacité thérapeutique de la radiofréquence sous muqueuse par l'échelle Epistaxis Severity Score (ESS). Les objectifs secondaires étaient d'analyser la tolérance et les complications de la technique.

Méthode : Une étude rétrospective monocentrique était menée, incluant tous les patients présentant une maladie de Rendu-Osler confirmée, traités par radiofréquence sous muqueuse, entre 2009 et 2016. La radiofréquence était réalisée sous anesthésie locale au bloc opératoire de manière uni ou bilatérale. L'ESS avant et après l'intervention, la présence de douleurs, de croûtes ou d'une perforation septale étaient évalués par un questionnaire envoyé au domicile et une consultation ORL dédiée.

Résultats : Cinquante-deux patients étaient inclus. L'évaluation postopératoire de l'ESS était réalisée en moyenne après 30,5 mois (de 2 à 92 mois). Après radiofréquence, l'ESS avait significativement diminué de 2,77 points sur 10 ainsi que la fréquence et la durée des épistaxis. La douleur induite par le geste était mesurée

à 2,2/10 et l'importance des croûtes à 5,9/10. Une perforation septale postopératoire était notée dans 20% des cas.

Conclusion : Cette étude a permis de confirmer les résultats satisfaisants de l'étude pilote de 2013. La radiofréquence sous muqueuse présente une bonne efficacité thérapeutique sur les épistaxis avec une tolérance clinique satisfaisante.

Il s'agit d'une alternative thérapeutique intéressante et fiable par rapport aux autres traitements locaux de la maladie de Rendu-Osler.

INTRODUCTION

.I. La maladie de Rendu-Osler

A. Description clinique

La maladie de Rendu-Osler-Weber (RO) a été décrite pour la première fois en 1896 par Rendu puis par Osler en 1901 et Weber en 1907 et renommée « Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia » (HHT) par Hanes en 1909. Il s'agit d'une maladie héréditaire rare, autosomique dominante, touchant 1/6000 personnes (1,2). Elle se manifeste par des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artérioveineuses viscérales dues à une dérégulation de l'angiogenèse.

Les télangiectasies sont des dilatations focales de veinules postcapillaires qui se connectent à des artérioles dilatées avec perte du lit capillaire entraînant des communications artério-veineuses (3). Elles sont principalement localisées au niveau du nez, des lèvres, de la cavité buccale et des doigts mais également au niveau gastro-intestinal. Elles apparaissent progressivement au cours de la vie des patients et s'aggravent avec l'âge (4). Elles sont responsables de saignements répétés entraînant des anémies aiguës et chroniques et altérant la qualité de vie des patients.

Les malformations artério-veineuses viscérales se localisent au niveau hépatique (30 à 80%) (5,6), pulmonaire (30 à 50%) (7), cérébral ou médullaire (10 à 20%) (8,9). Elles peuvent entraîner une communication droite-gauche avec des risques d'infection systémique ou d'abcès cérébraux, une insuffisance cardiaque,

une hypertension artérielle portale ou pulmonaire, des épisodes ischémiques hépatiques, mésentériques ou cérébraux et enfin des hémorragies massives (10–12).

B. Diagnostic positif

Le diagnostic de la maladie repose sur les critères de Curaçao établis en 2000 (13):

- Antécédent familial au 1^{er} degré de maladie de Rendu-Osler
- Télangiectasies multiples sur des sites caractéristiques de la maladie (lèvre, doigt, nez, cavité orale)
- Epistaxis spontanées et récurrentes
- Atteinte viscérale comme des télangiectasies gastro-intestinales ou des malformations artério-veineuses hépatiques, pulmonaires, cérébrales ou médullaires.

La maladie est certaine si au moins 3 critères sont présents, suspectée si 2 critères sont présents et peu probable si un seul critère est retrouvé.

C. Génétique et physiopathologie

Les 3 principaux gènes responsables de la maladie de RO en cas de mutation sont :

- Le gène ENG, qui code pour l'endogline, un corécepteur de la voie de signalisation TGF- β . Il est responsable du phénotype HHT1 de la maladie (14).

- Le gène ACVRL1, qui code pour ALK1, un récepteur de type 1 de la voie de signalisation TGF- β . Il est responsable du phénotype HHT2 de la maladie (15).
- Le gène SMAD4, qui code pour un facteur de transcription impliqué également dans la voie TGF- β . Il est responsable d'un phénotype combinant maladie de RO et polypose colique juvénile chronique (16).

Une mutation des gènes ENG ou ACVRL1 est retrouvée chez plus de 85% des patients atteints d'une maladie de RO alors qu'une mutation de SMAD4 n'est mise en évidence que chez 2% des patients. D'autres gènes sont en cours d'identification comme le gène GDF2 codant pour BMP9 (17–19).

La voie de signalisation TGF- β (figure 1) est impliquée dans la régulation de l'angiogenèse. La mutation d'une protéine impliquée dans cette voie entraîne une dérégulation de la balance angiogénique avec une hyperprolifération endothéliale (20–22) responsable des télangiectasies.

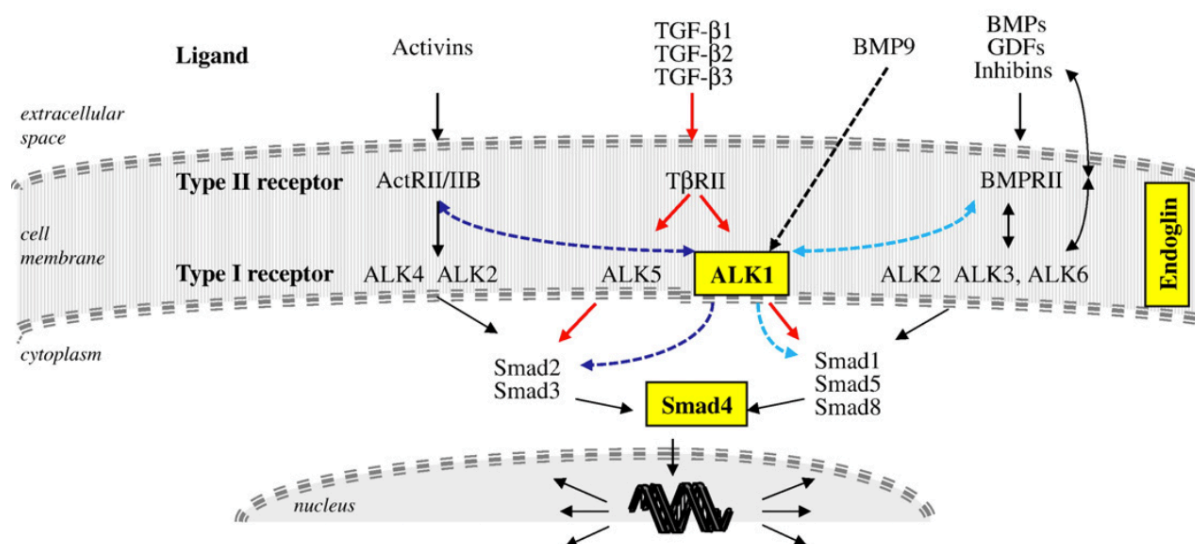


Figure 1 : Voies de signalisation de la super-famille des TGF-β impliquées dans la physiopathologie de la maladie de Rendu-Osler (adaptée de Schovlin et al, 2010, (23)).

Les rectangles jaunes correspondent aux protéines codées par les gènes impliqués dans la maladie de RO. Deux voies de signalisation sont représentées : la voie TGF-β (en rouge) et la voie BMP9/ALK1 (en pointillés colorés).

.II. Les épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler

A. Rappels anatomiques

La muqueuse des cavités nasales est une région anatomique très richement vascularisée. Sa vascularisation artérielle dépend de la carotide interne et de la carotide externe dont les branches terminales s'anastomosent au sein des fosses nasales.

Le réseau artériel provenant de la carotide externe comprend l'artère sphéno-palatine, branche terminale de la carotide externe, qui pénètre dans les fosses nasales par le foramen sphéno-palatin, et l'artère faciale. L'artère sphéno-palatine

(figure 2) se divise en une branche septale postérieure qui s'anastomose en avant avec l'artère palatine descendante et en une artère nasale postéro-latérale qui vascularise les cornets moyens et inférieurs. L'artère faciale donne au niveau de la commissure labiale l'artère labiale supérieure. Cette dernière vient vasculariser la columelle et la partie antéro-inférieure de la cloison nasale via l'artère de la sous-cloison qui s'anastomose au niveau de la tache vasculaire avec des branches de l'artère septale postérieure et de l'artère ethmoïdale antérieure.

Le réseau artériel provenant de la carotide interne comprend l'artère ethmoïdale antérieure et l'artère ethmoïdale postérieure (figure 3) qui naissent de l'artère ophtalmique. L'artère ethmoïdale antérieure vascularise les cellules ethmoïdales antérieures, le sinus frontal et la partie antérieure de la cloison et de la paroi latérale.

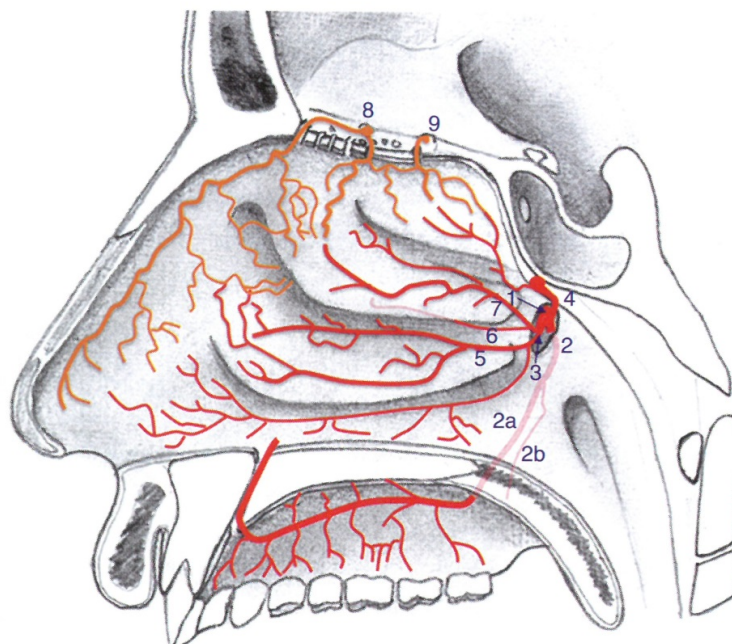


Figure 2 : Vascularisation artérielle de la paroi latérale du nez (tiré du rapport Epistaxis de la SFORL 2015, Crampette et al., Elsevier-Masson).

1 : artère (a.) sphéno-palatine, 2 : a. palatine descendante, 2a : a. grande palatine, 2b : a. petite palatine, 3 : a. nasale postérolatérale, 4 : a. septale postérieure, 5 : a. turbinaire inférieure, 6 : a. fontanelle, 7 : a. turbinaire moyenne, 8 : a. ethmoïdale antérieure, 9 : a. ethmoïdale postérieure.

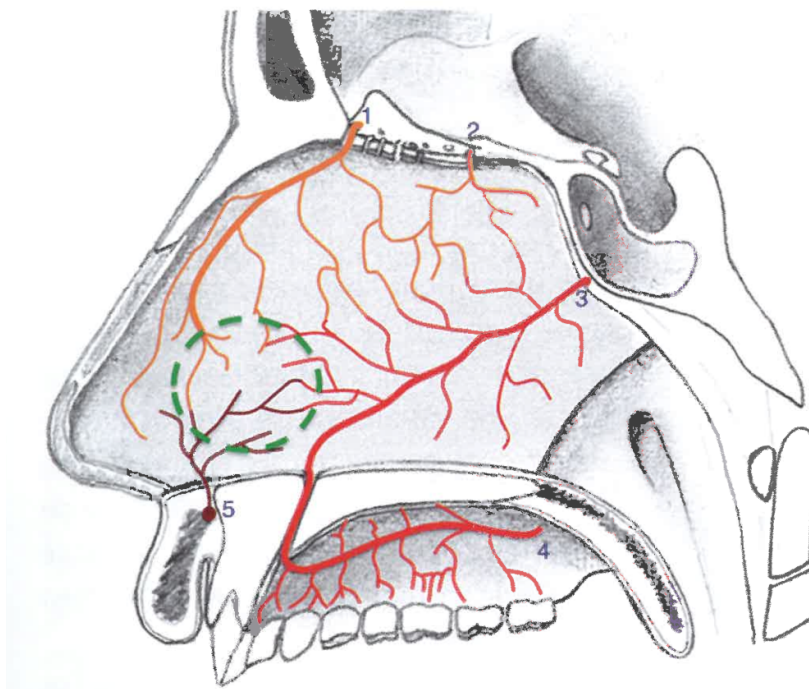


Figure 3 : Vascularisation artérielle de la paroi septale du nez (tiré du rapport **Epistaxis de la SFORL 2015, Crampette et al., Elsevier-Masson**).

1 : a. ethmoïdale antérieure, 2 : a. ethmoïdale postérieure, 3 : a. septale postérieure, 4 : a. palatine, 5 : a. nasale septale.

B. Description clinique

Les épistaxis sont la manifestation clinique la plus fréquente dans la maladie de RO touchant plus de 90% des patients (23,24). Elles sont souvent le premier symptôme amenant le patient à consulter un médecin avant de faire le diagnostic de la maladie. Elles débutent dans l'enfance en moyenne vers l'âge de 12 ans et se manifestent dans 90% des cas avant l'âge de 21 ans (24).

Les épistaxis sont répétées, spontanées, variables en durée, fréquence et quantité. Il peut y avoir un facteur déclenchant comme un effort important, une température élevée ou un épisode de stress. Elles entraînent des anémies chroniques ferriprives nécessitant un traitement par supplémentation ferrique per os

ou intraveineux et parfois des transfusions sanguines itératives. Elles sont la source d'une altération de la qualité de vie avec perte d'emploi, réduction des activités sportives et des voyages, arrêts de travail répétés, mise en invalidité (25). Elles sont également gênantes au niveau psychosocial (26).

Les traitements des épistaxis sont la source de nombreuses complications comme une perforation de la cloison nasale, des infections après méchages ou la présence de croûtes qui participent à la dégradation de la qualité de vie des patients.

Plusieurs études ont bien démontré que les épistaxis étaient la manifestation de la maladie la plus invalidante au quotidien pour les patients et celle qui altérait le plus leur qualité de vie (27,28).

C. Traitements des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler

1. Traitements médicaux (Exacyl®, Thalidomide, Avastin®)

De nombreux traitements ont été proposés pour la prise en charge des épistaxis dans la maladie de RO avec des efficacités diverses. Parmi les traitements médicamenteux étudiés, le plus utilisé en pratique courante est l'acide tranexamique (Exacyl®) qui est un antifibrinolytique. Il doit être utilisé avec précaution en cas d'antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels. Il a montré une réduction de 17% de la durée moyenne des épistaxis par mois sans effets secondaires (29,30).

La thalidomide est un anti-TNF- α qui agit comme un stimulateur de la maturation de la paroi des vaisseaux. Il n'est pas utilisé en routine et est réservé aux formes sévères d'épistaxis du fait d'effets secondaires importants comme des neuropathies périphériques et une asthénie (31,32).

Le tamoxifène est un anti-œstrogène qui a permis de diminuer les épistaxis dans une étude récente (33). Il n'est pas utilisé en pratique clinique.

Enfin le bevacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal recombinant anti-VEGF utilisé en oncologie, a récemment été proposé en traitement systémique dans les formes avec une insuffisance cardiaque sévère causée par des malformations artério-veineuses hépatiques (34) mais aussi en cas d'épistaxis réfractaires à tout traitement (35). Il permettrait de lutter contre la prolifération vasculaire et ainsi de diminuer les épistaxis en fréquence et en durée. Il est donc réservé aux formes graves et réfractaires en raison de ses effets secondaires potentiels.

2. Traitements locaux (injection, sprays, laser, cautérisation, sclérothérapie, dermoplastie, exclusion FN)

Les télangiectasies sont le plus souvent localisées au niveau de la tache vasculaire mais peuvent se retrouver également dans n'importe quelle région des fosses nasales. Seules les télangiectasies antérieures seront facilement accessibles à un traitement local.

a) Méthodes par injection

De nombreux traitements locaux d'appoint ont été évalués pour cette pathologie. Des injections de colle biologique, type Tissucol®, ont été proposées par Seidermann et al. (36) mais abandonnées devant les complications à type de choc anaphylactique (37) ou d'hémiplégie postopératoire rapportées dans la littérature.

Des injections de produit sclérosant, comme la solution alcoolique de zéine (Ethibloc®), directement au niveau des télangiectasies sous anesthésie locale ont montré leur efficacité sur les épistaxis (38,39) mais avec un risque de cécité

unilatérale. De plus, le produit n'est plus commercialisé par le fabricant depuis quelques années. Un autre produit sclérosant, l'aetoxisclérol, a également été utilisé avec de bons résultats (40) mais le risque de cécité par reflux dans les branches artérielles de l'artère ophtalmique est le même.

Des injections de bevacizumab (Avastin®) directement au niveau des télangiectasies ont été proposées avec de bons résultats préliminaires (41,42) mais les études récentes sur des pulvérisations locales de bevacizumab montrent des résultats mitigés (43,44).

b) Méthodes instrumentales

La photocoagulation laser sous anesthésie locale ou générale des télangiectasies est une autre option envisagée. Plusieurs longueurs d'onde peuvent être utilisées définissant les types de laser comme les lasers potassium-titanyl-phosphate (KTP), argon ou Nd-Yag. Les lasers sous forme de fibres optiques permettent d'aller plus profondément dans les fosses nasales et d'atteindre les télangiectasies plus postérieures. On peut, soit cautériser spécifiquement les télangiectasies visibles, soit réaliser une vaporisation de la muqueuse nasale afin d'entraîner une fibrose cicatricielle. Les résultats à moyen et long terme sur le contrôle des épistaxis sont discutés (45–48).

c) Méthodes chirurgicales

Des techniques chirurgicales de septodermoplasties visant à éliminer toute la muqueuse malade des fosses nasales, éventuellement remplacée par des greffes de peau ont été proposées mais ne sont plus vraiment utilisées en pratique courante

devant des cas de récurrence des télangiectasies au pourtour des greffes ou même à leur niveau (49). Quelques équipes japonaises semblent encore la pratiquer (50).

Enfin dans les cas d'épistaxis réfractaires à tout traitement et nécessitant des transfusions de culots globulaires à répétition une procédure d'exclusion des fosses nasales, appelée technique de « Young », peut être proposée. Il s'agit de fermer définitivement les fosses nasales chirurgicalement à l'aide de lambeaux muqueux locaux afin d'éliminer le flux aérien pénétrant dans les fosses nasales responsable de la rupture des télangiectasies et des épistaxis (51,52).

Les traitements généraux et locaux ont des résultats très variables selon les études et les critères d'évaluation des épistaxis utilisés. Aucune technique, en dehors de l'exclusion des fosses nasales, ne permet une disparition durable des épistaxis.

Devant ces constatations, nous avons proposé de développer depuis 2009 une méthode locale non invasive de cautérisation par radiofréquence sous muqueuse (RFsM) des télangiectasies nasales (53).

.III. La technique de radiofréquence sous muqueuse

A. Description de la technique

La radiofréquence sous muqueuse (RFsM) consiste à délivrer avec précision, en sous muqueux, une énergie à basse fréquence et basse température (60-90°) de manière constante dans le temps à l'aide de 2 électrodes prévues à cet effet (bipolaire). Cette énergie entraîne des mouvements ioniques au sein du tissu ce qui augmente localement la température et cause des lésions thermiques dans la partie profonde de la muqueuse sans atteinte de la surface. La cicatrisation des ces lésions entraînent une fibrose du tissu atteint (54,55). Le fait de ne pas entraîner d'atteinte de la muqueuse permet de diminuer les croûtes et les douleurs postopératoires.

B. Indications cliniques actuelles en ORL

La RFsM est actuellement utilisée en pratique courante pour le traitement de l'hypertrophie muqueuse des cornets inférieurs avec obstruction nasale dans le cadre d'une rhinite chronique. Elle est également utilisée au niveau du voile du palais dans la chirurgie du ronflement et au niveau des amygdales pour le traitement des amygdalites chroniques. Les travaux publiés montrent que la technique est le plus souvent bien tolérée sur le plan muqueux avec une phase cicatricielle provoquant peu de croûtes (56).

Cette technique a plus récemment été testée dans notre service pour le traitement des épistaxis dans le cadre de la maladie de RO. Appliquée sous la

muqueuse septale, l'objectif est d'induire une sclérose des télangiectasies et de préserver la muqueuse pour limiter l'encroûtement, source de récurrences hémorragiques et de gêne pour les patients.

Les premières utilisations de cette technique dans notre équipe ont été réalisées en juin 2009. Une étude préliminaire incluant 16 patients, publiée en 2013, confirmait l'efficacité et la tolérance à court terme (14 mois) de la radiofréquence sous muqueuse (53). Depuis, ce procédé est souvent proposé dans notre service en première intention devant des épistaxis invalidantes sur le plan fonctionnel, que le patient soit anémique ou non.

.IV. Objectifs de l'étude

Cette étude se proposait d'approfondir les analyses effectuées lors de notre publication pilote en élargissant la population incluse et la période de suivi.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la technique de RFsM en prenant comme critère de jugement principal la réduction des épistaxis évaluées par l'Epistaxis Severity Score (ESS).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- L'efficacité thérapeutique vis à vis de la fréquence et de la durée des épistaxis
- l'ESS en fonction du délai de l'évaluation postopératoire des patients
- La tolérance du geste en fonction des douleurs et de l'encroûtement nasal
- les complications éventuelles liées à cette technique

- la qualité de vie des patients après le traitement par radiofréquence sous muqueuse.

Il était également recherché une corrélation entre le génotype et le phénotype des patients concernant la gravité de leurs épistaxis et leur qualité de vie.

MATERIEL ET METHODES

.I. Population

Une étude rétrospective et monocentrique était réalisée de juin 2009 à septembre 2016.

- Critères d'inclusion

Tous les patients majeurs présentant une maladie de RO confirmée avec des critères de Curaçao ≥ 3 et/ou avec une mutation génétique spécifique de la maladie retrouvée (ENG, ACVRL1 et SMAD4) et ayant bénéficié d'au moins une séance de radiofréquence pour des épistaxis étaient inclus dans l'étude.

- Critères d'exclusion

Les patients décédés au moment de l'étude étaient exclus.

.II. Procédure chirurgicale

Toutes les procédures chirurgicales de RFsM étaient réalisées en soins externes sous anesthésie locale sans sédation au bloc opératoire. Les fosses nasales étaient préparées par tamponnement local à l'aide d'une mèche de coton de 5cm de long imprégnée d'un mélange de chlorhydrate de lidocaïne (5g/100ml) et de naphazoline (20mg/200ml) pendant 15 minutes. Ensuite, une injection de 5ml d'un mélange de chlorhydrate de lidocaïne et d'adrénaline (10mg/ml) était réalisée à l'aide

d'une aiguille de 25 gauge en sous muqueux sur le premier tiers de la cloison nasale en piquant au niveau de la columelle.

Pendant le geste, la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la saturation en oxygène étaient contrôlées.

Un endoscope nasal rigide de 30° était utilisé afin de contrôler le geste. Nous utilisons le générateur de radiofréquence « Ellman Surgitron 4.0 Dual RF/120IEC » (Ellman Surgitron FFPF EMC Radiosurgical Device, Ellman International, USA) avec la pièce à main bipolaire IEC-16D. Trois ponctions sous muqueuses étaient réalisées au niveau de la columelle avec les 2 aiguilles bipolaires dans la fosse nasale traitée. A chaque fois, nous appliquons 50 joules (soit 10 watts pendant 5sec) en mode coagulation afin de blanchir les télangiectasies visibles et la muqueuse en regard. En cas de saignement pendant la procédure, nous tamponnions localement à la xylocaïne naphazolinée et nous réalisons éventuellement une cautérisation directe de la zone hémorragique. Les patients n'étaient pas méchés et pouvaient rentrer à leur domicile après une heure de surveillance dans le service. Les soins postopératoires comprenaient des lavages de nez au sérum physiologique, du spray lubrifiant type Gelositin® et des antalgiques de palier I.

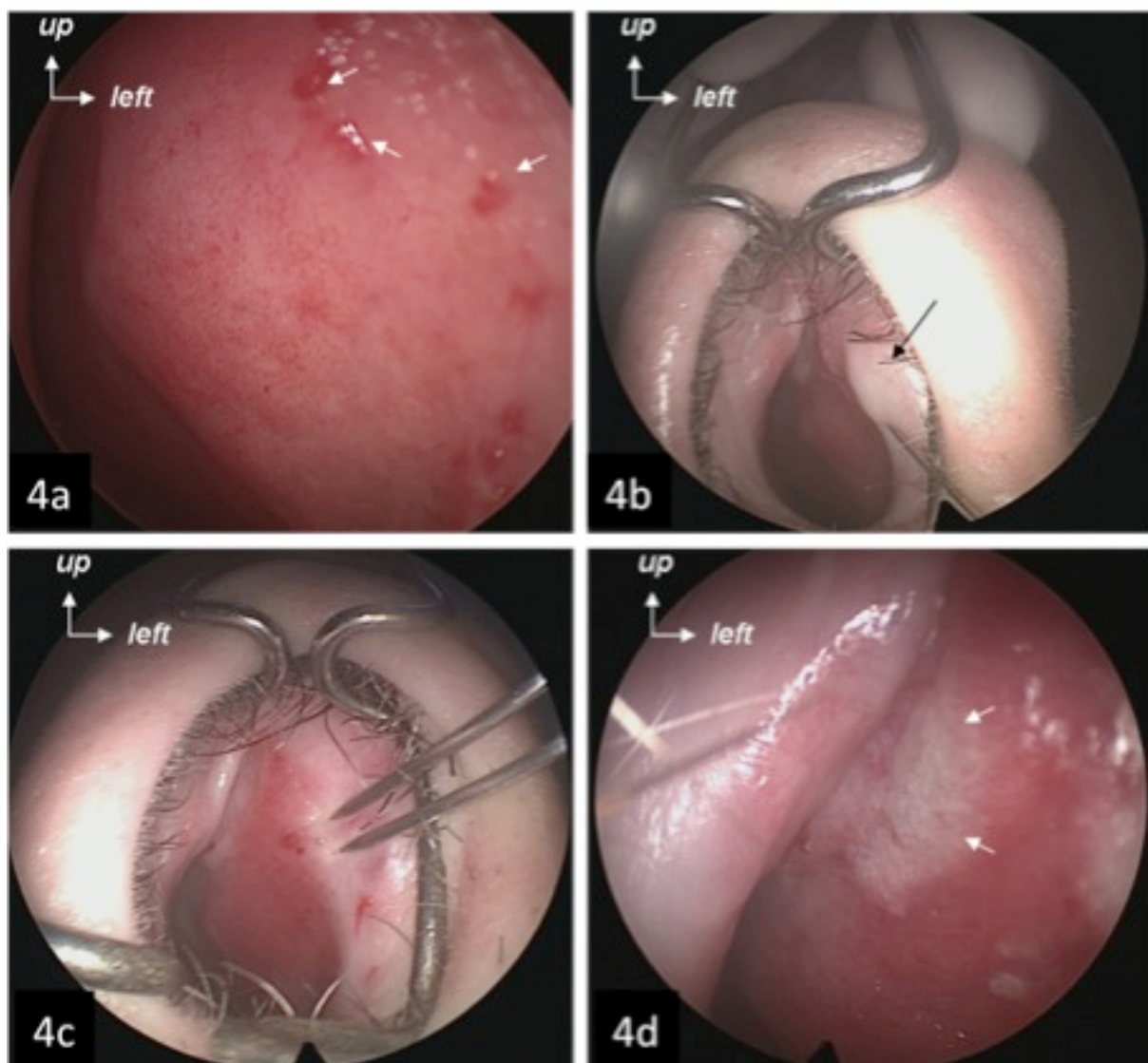


Figure 4: Photos peropératoires de la technique de radiofréquence sous muqueuse au niveau d'une narine droite (tirées de Mortuaire et al, 2013, (53)).

4a : Angiomes de la cloison nasale (flèches blanches) ; 4b : Infiltration d'un mélange de chlorhydrate de lidocaïne et d'adrénaline au niveau de la columelle ; 4c : Mise en place des électrodes de radiofréquence en sous muqueux ; 4d : Aspect blanchi de la muqueuse en postopératoire (flèche).

La fosse nasale présentant le plus de télangiectasies cliniquement et/ou saignant le plus souvent était traitée en premier. Les patients étaient revus 2 mois après et un geste sur le 2^{ème} côté était réalisé si nécessaire (résultat satisfaisant sur la fosse nasale traitée mais persistance d'épistaxis controlatérales). Plus rarement,

les 2 fosses nasales étaient traitées en même temps si la fréquence des épistaxis était la même des 2 côtés et si des télangiectasies étaient visibles des 2 côtés.

.III. Procédure de recueil des données

A. Données recueillies sur dossier

Pour chaque patient, était recherché :

- l'âge au diagnostic,
- l'âge de début des épistaxis,
- le caractère familial de la maladie,
- la mutation génétique en cause lorsqu'elle était retrouvée,
- les traitements antérieurs à la radiofréquence,
- la présence d'une perforation septale préopératoire,
- le nombre de séances de radiofréquences réalisées,
- le délai entre chacune et enfin les traitements intercurrents,
- les autres atteintes de la maladie (cutanées, hépatiques, gastro-intestinales, pulmonaires, cérébrales),
- un antécédent de transfusion sanguine.

B. Questionnaires

Deux questionnaires, l'un concernant l'efficacité, la tolérance et les complications du traitement (annexe 1), l'autre concernant leur qualité de vie postopératoire (l'échelle Short Form-36, annexe 2) étaient envoyés à chaque patient. Les questionnaires étaient ensuite recueillis lors d'une consultation ORL dédiée où

un interrogatoire et une rhinoscopie antérieure étaient également effectués afin de vérifier la présence de perforation septale. Pour les patients qui ne pouvaient pas se déplacer, il leur était demandé de renvoyer les questionnaires remplis par la poste.

La durée, à compter de la dernière séance de radiofréquence après laquelle l'évaluation thérapeutique était faite, était notée. Les patients étaient ensuite classés en 3 sous-groupes: moins de 12 mois de suivi, entre 12 et 24 mois et plus de 24 mois de suivi.

1. Evaluation de l'efficacité, de la tolérance et des complications de la radiofréquence

a) Critère principal de jugement

Il était demandé à chaque patient d'évaluer l'Epistaxis Severity Score (ESS), critère principal de jugement de notre étude, avant la prise en charge par radiofréquence et après la dernière séance réalisée. L'ESS est un score validé pour l'évaluation de la sévérité des épistaxis spécifiquement pour la maladie de Rendu-Osler en prenant en compte la fréquence moyenne des épistaxis sur les 3 derniers mois, leur durée moyenne, leur intensité, la nécessité d'un traitement médical ou chirurgical, d'une transfusion et enfin le fait d'être anémié (57). Chaque item présente une pondération différente. Le score final correspond à une note sur 10. De 0 à <1, les épistaxis sont considérées comme absentes, de 1 à <4 comme légères, de 4 à <7 comme modérées et de 7 à 10 comme sévères. Nous recherchions à mettre en évidence une différence significative d'ESS entre avant et après le traitement. Le logiciel en ligne créé par « Drexel University College of Medicine » afin de le calculer (www2.drexelmed.edu/HHT-ESS/) était utilisé.

b) Critères secondaires

Nous recherchions également à mettre en évidence une différence d'ESS $\geq 0,71$ car il s'agit, d'après l'étude de Yin et al (58), de la plus petite différence d'ESS se traduisant par une amélioration clinique pour le patient en terme de qualité de vie (ou *Minimal Important Difference* = MID). La fréquence et la durée des épistaxis telles qu'évaluées dans l'ESS étaient étudiées plus spécifiquement.

c) Tolérance et complications

Concernant la tolérance, il était demandé à chaque patient d'évaluer la douleur et l'encroûtement nasal postopératoire selon une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10 (10 correspondant à la pire douleur ou la pire gêne causée par l'encroûtement). Il était également demandé si les patients seraient prêts à recommander le traitement à une personne de leur entourage présentant les mêmes symptômes qu'eux et d'évaluer le traitement sur une échelle de 0 à 10 (10 correspondant à un traitement très satisfaisant).

La présence d'une perforation septale postopératoire était recherchée pendant la consultation dédiée à cette étude ou bien recueillie en se basant sur le dernier courrier de consultation postopératoire si le patient ne s'était pas déplacé.

2. Evaluation de la qualité de vie**a) Définition**

La qualité de vie est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant « la perception qu'ont les individus de leur position dans la vie dans le contexte de la culture et des systèmes de valeurs dans lesquels ils vivent et en fonction de leurs buts, attentes, normes et préoccupations. Il s'agit d'un concept vaste, affecté d'une manière complexe par la santé physique de la personne, l'état

psychologique, le niveau d'indépendance, les relations sociales et la relation avec les caractéristiques marquantes de son environnement » (59). Il s'agit donc d'une donnée essentiellement subjective.

b) Echelle MOS SF-36 version 1.0 française

La qualité de vie postopératoire des patients était évaluée à l'aide de l'échelle d'auto-évaluation Short Form 36 (SF-36) issue de la Medical Outcome Study (MOS) (60,61) (Annexe 2). Il s'agit d'une des échelles génériques de mesure de la qualité de vie des patients la plus utilisée dans les études internationales. Elle est rapide, reproductible et facile à remplir. Elle a été traduite et validée en langue française (62). Elle n'est pas spécifique de la maladie de Rendu-Osler mais des études ont démontré sa validité pour cette maladie (63). Elle permet d'étudier 8 items différents :

- le fonctionnement physique
- la limitation d'activité due à l'état physique
- la douleur physique
- la santé générale
- la vitalité
- le fonctionnement social
- la limitation d'activité due à l'état émotionnel
- la santé mentale

Après transformation des données recueillies en accord avec le « Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores » de Leplège (64), chaque item est coté de 0 à 100. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie du patient. Deux scores combinés sont également calculés : le score de santé physique et le score de santé mentale. Les données ainsi recueillies étaient comparées à celle de la population générale française (64). La qualité de vie des patients était aussi

étudiée en fonction de leur statut génétique et de la présence ou non d'une perforation septale. Enfin une corrélation entre l'ESS et la qualité de vie postopératoire des patients était recherchée.

.IV. Consentement des patients

Les patients rencontrés en consultation devaient remplir et signer un consentement éclairé afin de pouvoir utiliser les données les concernant.

.V. Statistiques

L'ensemble des informations recueillies était colligé sur une base de données anonymisées. Les analyses statistiques étaient menées avec le logiciel SPSS™ v15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Les données descriptives qualitatives étaient exprimées en pourcentage et les données descriptives quantitatives en moyenne et déviation standard (DS). Les comparaisons de moyennes pour échantillons appariés étaient effectuées avec le test t de Student avec vérification de la distribution selon une loi normale des variables par tracés Q-Q. Les analyses en sous-groupes étaient réalisées avec le test non paramétrique de Kruskal Wallis pour k échantillons et le test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon pour 2 échantillons. Le seuil de significativité statistique retenu était $p \leq 0,05$.

RESULTATS

.I. Population

Cinquante-quatre patients étaient éligibles pour participer à cette étude. Cinquante-deux avaient pu être inclus car 2 patients étaient décédés avant de débiter l'étude. Il y avait 28 hommes (53,8%) et 24 femmes (46,2%) pour un âge moyen de 53,8 ans (+/- 13,4) (de 22 à 88 ans).

A. Phénotype et génotype de la maladie

Les épistaxis débutaient en moyenne à l'âge de 16,2 ans (+/-13,2) (de 4 à 50) mais le diagnostic de maladie de RO était posé en moyenne à l'âge de 41,5 ans (+/- 14,9) (de 10 à 82,6). Quarante-sept pour cent des patients présentaient une histoire familiale de maladie de RO, 7,5% n'avaient aucun antécédent familial et chez 5,5% des patients l'information était manquante.

Des télangiectasies cutanées étaient retrouvées chez 74% des patients. Une atteinte hépatique ou gastro-intestinale était observée dans 46% des cas tandis que 48% des patients présentaient des malformations artério-veineuses pulmonaires et 5,6% des atteintes cérébrales ou médullaires.

Soixante-sept pour cent des patients avaient pu bénéficier d'un dépistage génétique de la maladie. Cinquante-cinq pour cent des patients avaient une mutation

du gène ACVRL1 tandis que 30,5% avaient une mutation du gène ENG et 5,5% du gène SMAD4. Chez 8,3% des patients testés aucun gène connu pour être muté dans la maladie de Rendu-Osler n'avait pu être identifié malgré des critères de Curaçao ≥ 3 .

B. Prise en charge médicale de la maladie avant radiofréquence

Avant d'être pris en charge par RFsM, 79% des patients avaient déjà bénéficié d'un traitement médical ou chirurgical pour leurs épistaxis :

- par acide tranexamique (Exacyl®) per os (48%)
- par hormonothérapie type oestroprogestatif (4%)
- par cautérisation électrique bipolaire au contact de la muqueuse (54%)
- par laser CO2 au contact de la muqueuse (4%)
- par injection sclérosante type Ethibloc® (8%)

Une transfusion d'un ou de plusieurs culots globulaires pour épistaxis était retrouvée dans 29% des cas avant que le traitement par RFsM ne soit programmé.

Cinq patients (9,6%) avaient une perforation septale conséquence des prises en charge antérieures.

Sur la population des 52 patients ayant bénéficié d'une RFsM, 61% avaient été traités une seule fois, tandis que 24% avaient bénéficié de 2 séances et 13% de 3 séances (figure 5). Un seul patient dont le suivi était de 68 mois avait bénéficié de 5 séances.

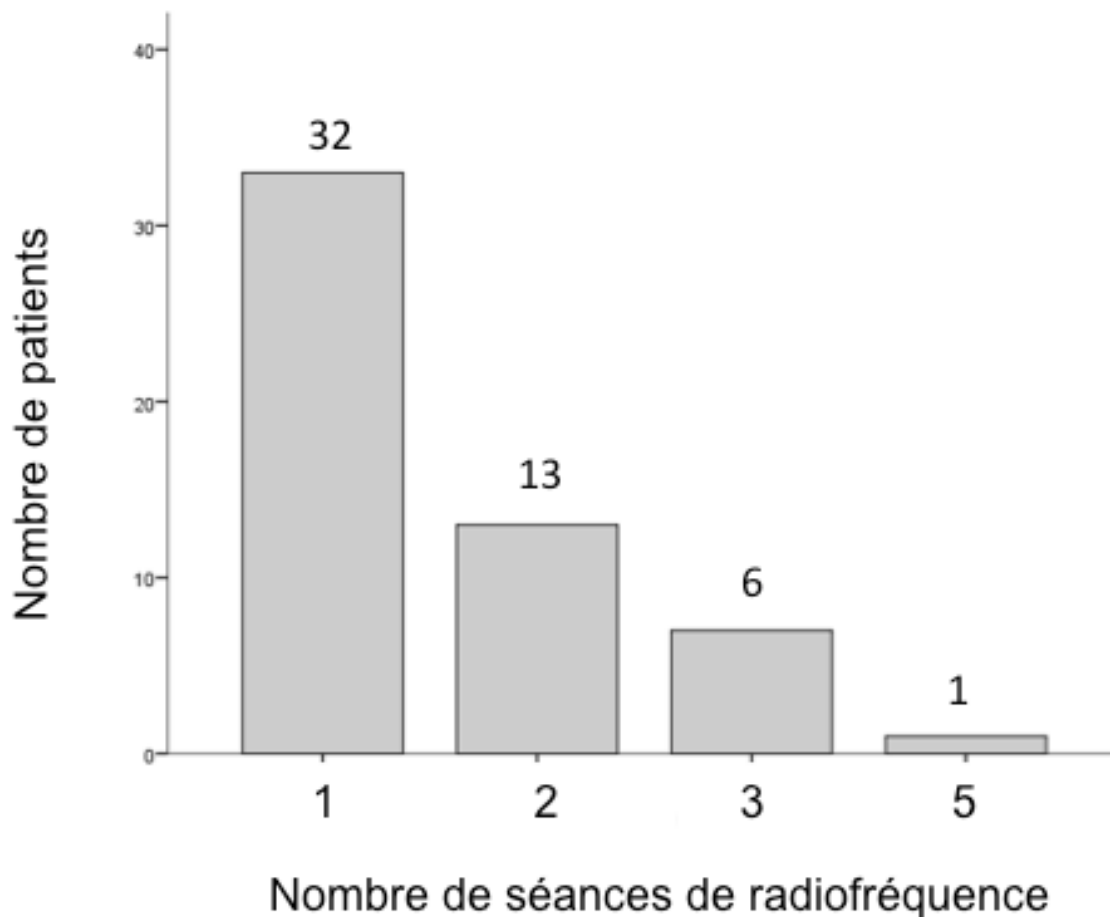


Figure 5 : Nombre de séances de radiofréquence par patient.

Le délai entre la 1^{ière} et la 2^{ème} séance de radiofréquence lorsqu'elle était réalisée était en moyenne de 10,5 mois (+/- 15) (de 1 à 66 mois) et le délai moyen entre la 2^{ème} et la 3^{ème} séance était de 10,7 mois (+/-12) (de 2 à 37 mois).

L'intervention était unilatérale chez 79,5% des patients et bilatérale chez 21,5%.

.II. Evaluation thérapeutique

Après plusieurs relances téléphoniques et courriers, 44 questionnaires (86,5%) étaient récupérés. Vingt-six patients (59%) étaient venus à la consultation ORL dédiée.

A. Efficacité

1. Critère de jugement principal

L'ESS moyen préopératoire était de 7,07 (+/- 1,8). Deux patients (4,5%) présentaient des épistaxis préopératoires légères selon l'ESS, 17 patients (38,5%) des épistaxis modérées et 25 patients (57%) des épistaxis sévères. L'ESS moyen postopératoire était de 4,3 (+/-2,6). Il y avait une diminution de l'ESS statistiquement significative ($p < 0,001$) après traitement unilatéral ou bilatéral par radiofréquence.

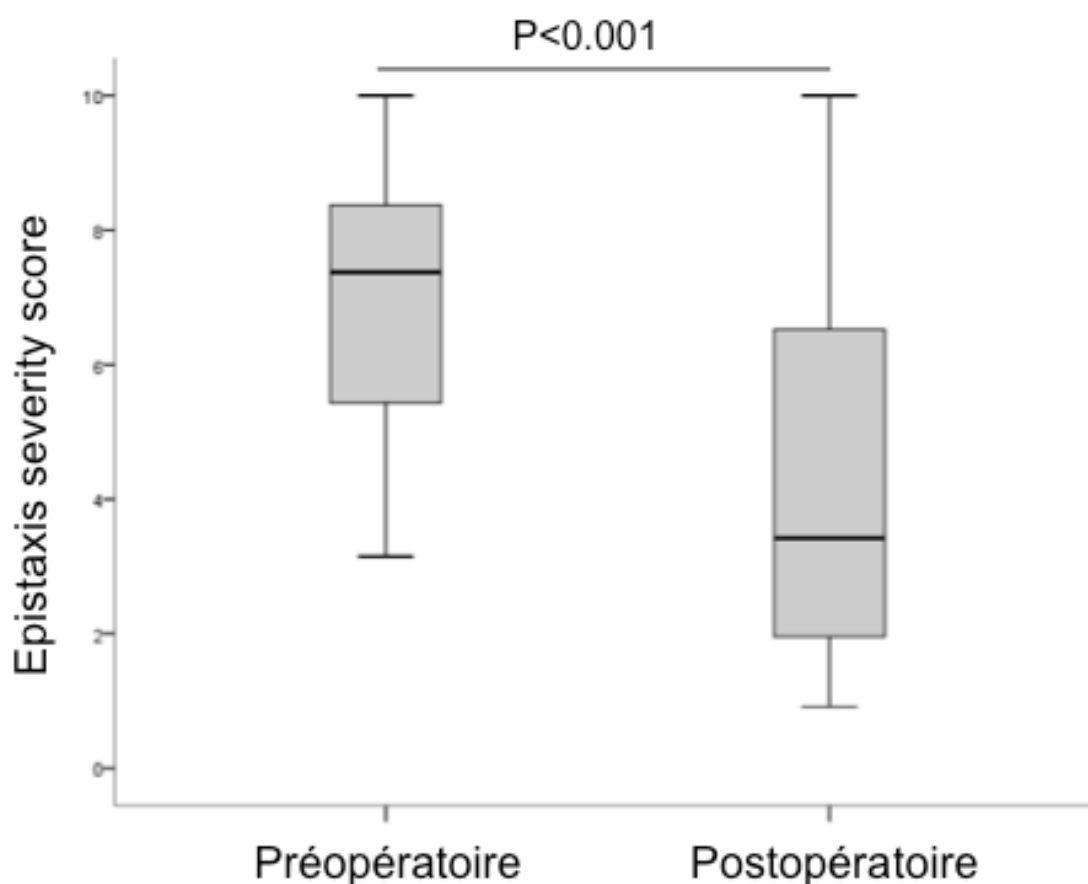


Figure 6 : Comparaison ESS préopératoire et postopératoire. Différence statistiquement significative ($p < 0,001$) selon le t-test de student pour échantillons appariés.

2. Critères de jugement secondaires

Trente-trois patients (75%) avaient un ESS diminué de plus de 0,71 point en postopératoire (soit la plus petite différence d'ESS se traduisant par une amélioration clinique pour le patient en terme de qualité de vie= MID).

En postopératoire, quatre patients (9%) avaient un ESS inchangé et cinq (11%) avaient un ESS augmenté.

La fréquence des épistaxis, telle qu'évaluée par l'ESS, était diminuée de manière significative ($p < 0,001$) en postopératoire par rapport à la fréquence des épistaxis préopératoire comme le représente la figure 7.

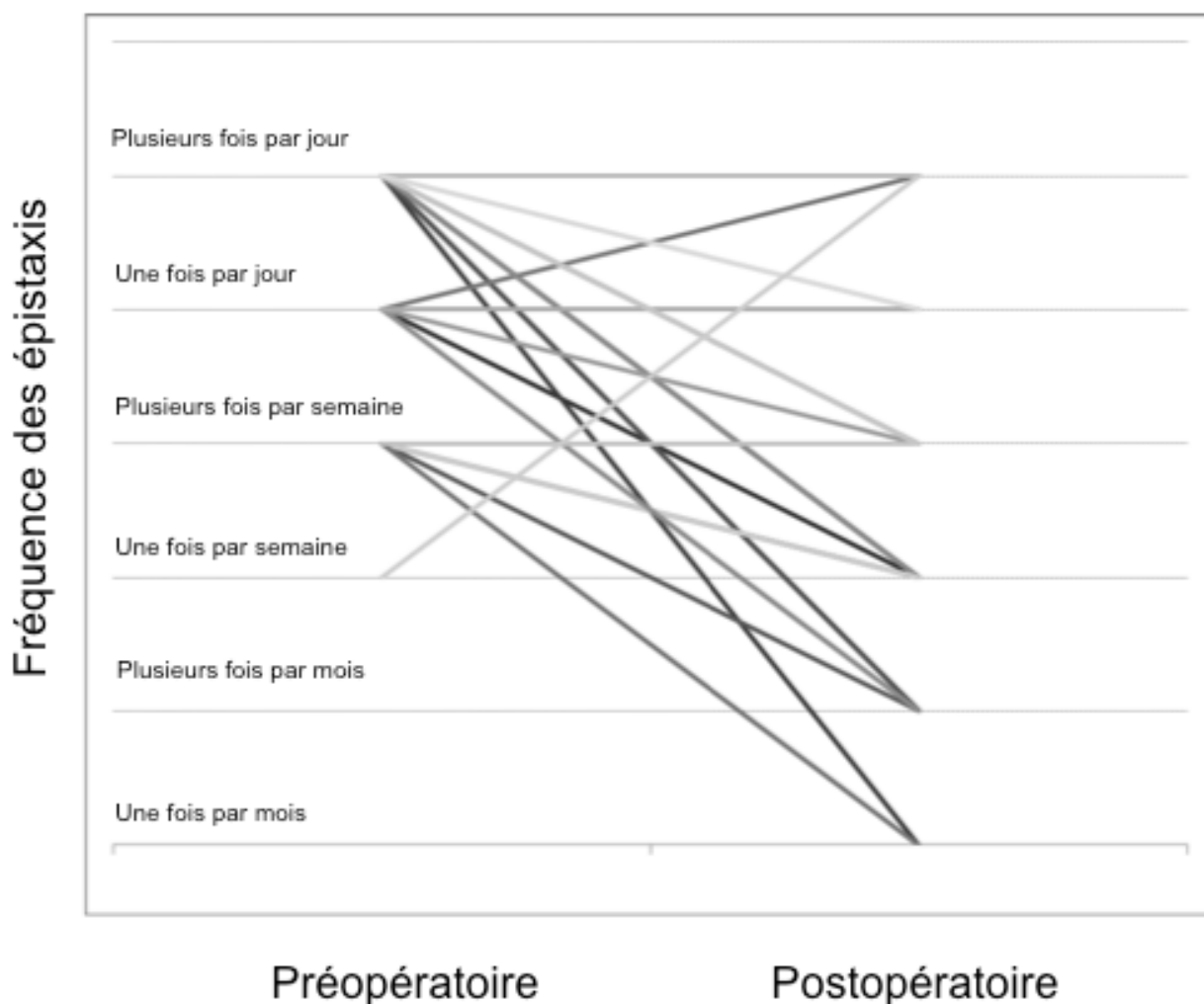


Figure 7 : Comparaison entre la fréquence des épistaxis avant et après traitement par radiofréquence sous muqueuse. Différence statistiquement significative, $p < 0,001$ selon le t-test de Student pour échantillons appariés.

De même, la durée des épistaxis postopératoires, telle qu'évaluée par l'ESS, était diminuée de manière significative ($p < 0,001$) par rapport à la durée des épistaxis préopératoires (figure 8).

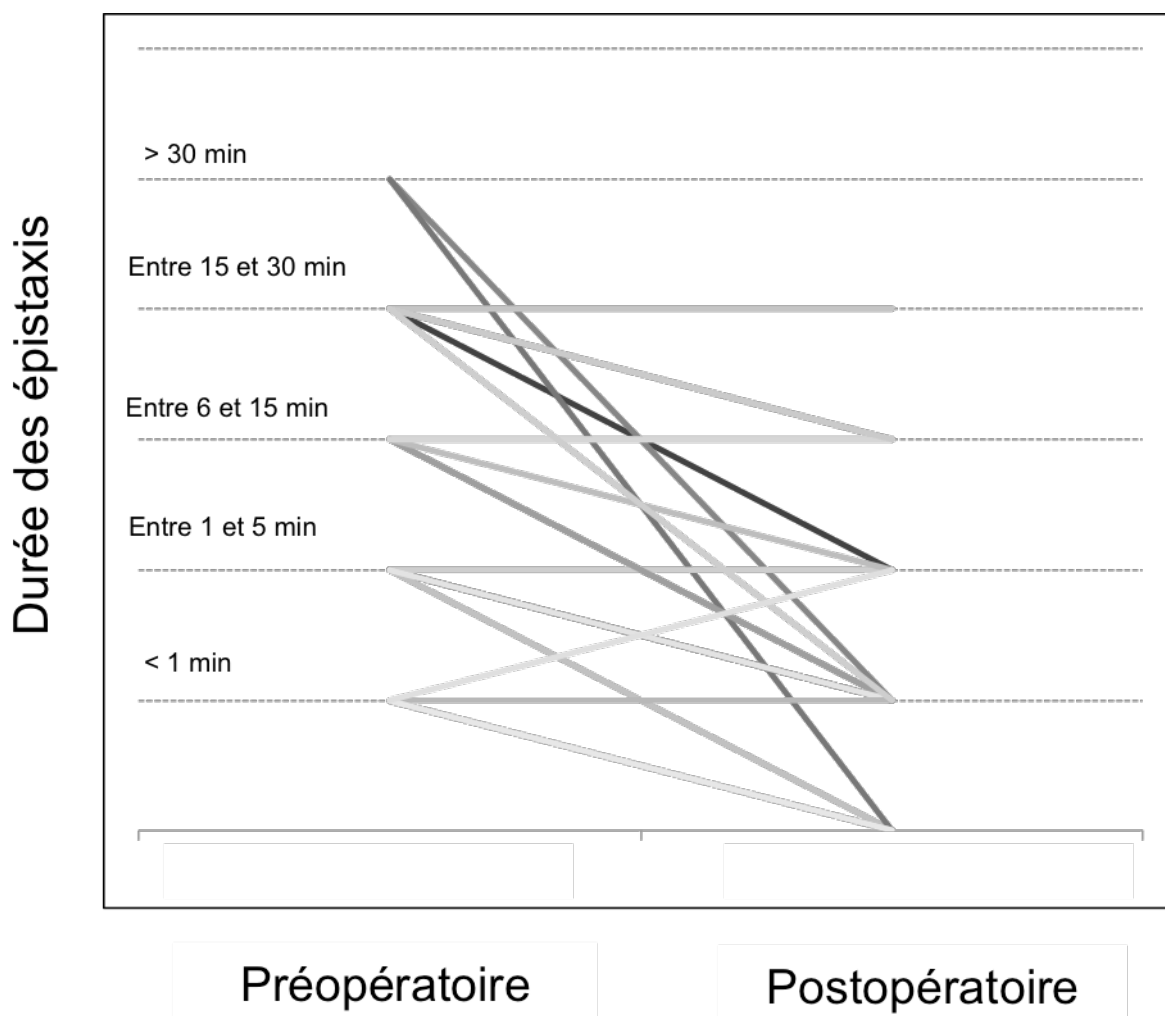


Figure 8 : Comparaison entre la durée des épistaxis avant et après traitement par radiofréquence sous muqueuse. Différence statistiquement significative, $p < 0,001$, selon le t-test de Student pour échantillons appariés.

3. Etude des résultats en fonction de la durée de suivi

L'ESS postopératoire était évalué en moyenne 30,5 mois (+/- 20) (de 2 à 92 mois) après le geste de RFsM. Il y avait 11 patients (25%) dans le sous-groupe suivi \leq 12 mois, 8 patients (18%) dans le sous-groupe suivi entre 12 et 24 mois et 25 patients (57%) dans le sous-groupe suivi $>$ à 24 mois.

Les valeurs de l'ESS postopératoire étaient dépendantes de la durée de suivi des patients ($p < 0,035$). L'ESS postopératoire était statistiquement ($p < 0,02$) plus élevé dans le groupe suivi > 24 mois par rapport au groupe suivi < 12 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, suivi entre 12 et 24 mois et suivi < 12 mois ou entre les groupes, suivi entre 12 et 24 mois et suivi > 24 mois. L'ESS postopératoire dans le groupe suivi > 24 mois restait inférieur à l'ESS moyen préopératoire.

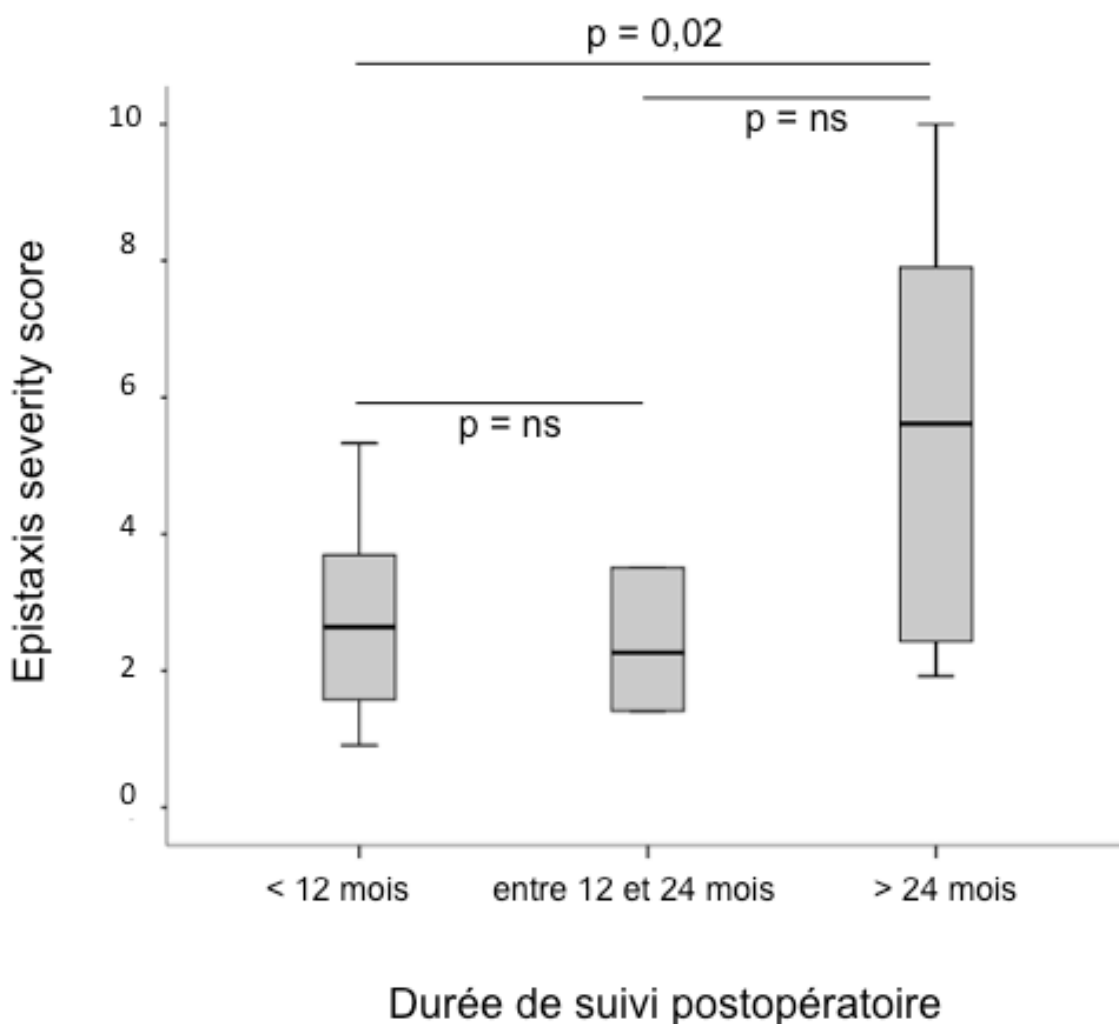


Figure 9 : Corrélation entre l'ESS postopératoire et les groupes de durée de suivi des patients. Test de Kruskal wallis pour k échantillons indépendants.

Tous les patients ayant eu une aggravation postopératoire de l'ESS appartenaient au groupe suivi > 24 mois.

Neuf patients (20%) avaient bénéficié d'un traitement complémentaire postopératoire. Parmi ces patients, deux (22%) n'avaient pas d'amélioration de leur ESS postopératoire après RFsM et quatre (44%) avaient même constaté une dégradation. Les traitements étaient : l'Exacyl® dans 4 cas, des injections d'Avastin® dans 3 cas, une exclusion de fosse nasale dans un cas et un traitement par Thalidomide dans un autre.

B. Tolérance et complications du traitement

L'EVA moyenne concernant la douleur postopératoire était de 2,2/10 (+/- 2,7) (de 0/10 à 8/10) et l'EVA moyenne concernant la gêne occasionnée par les croûtes en postopératoire était de 5,9/10 (+/-2,6) (de 0/10 à 10/10). La note moyenne donnée par les patients concernant le traitement était de 5,2/10 (+/-3) (de 0/10 à 10/10). Soixante-sept pour cent des patients recommanderaient le traitement à un membre de leur famille atteint de la même maladie.

Le taux de perforation septale postopératoire était de 20%. Le risque de perforation septale augmentait avec le nombre de nouvelles procédures ($p=0,04$). Il n'était pas possible de réaliser un test statistique concernant une éventuelle corrélation avec les traitements antérieurs ou le caractère bilatéral du geste à cause d'effectifs trop réduits.

C. Corrélation génotype/phénotype

Il n'y avait pas de corrélation retrouvée entre le génotype et la gravité des épistaxis préopératoires.

.III. Evaluation de la qualité de vie par le score SF-36

Trente-sept patients (71%) ont répondu au questionnaire SF-36 concernant leur qualité de vie actuelle après le traitement par RFsM.

A. Comparaison avec la population générale française.

Comme résumé dans la figure 10, tous les patients présentaient une diminution importante des scores des items du SF-36 par rapport aux données publiées pour la population générale française (64). La diminution du score était moins prononcée pour l'item « douleur physique» (68/100 en moyenne versus 73/100 pour la population générale).

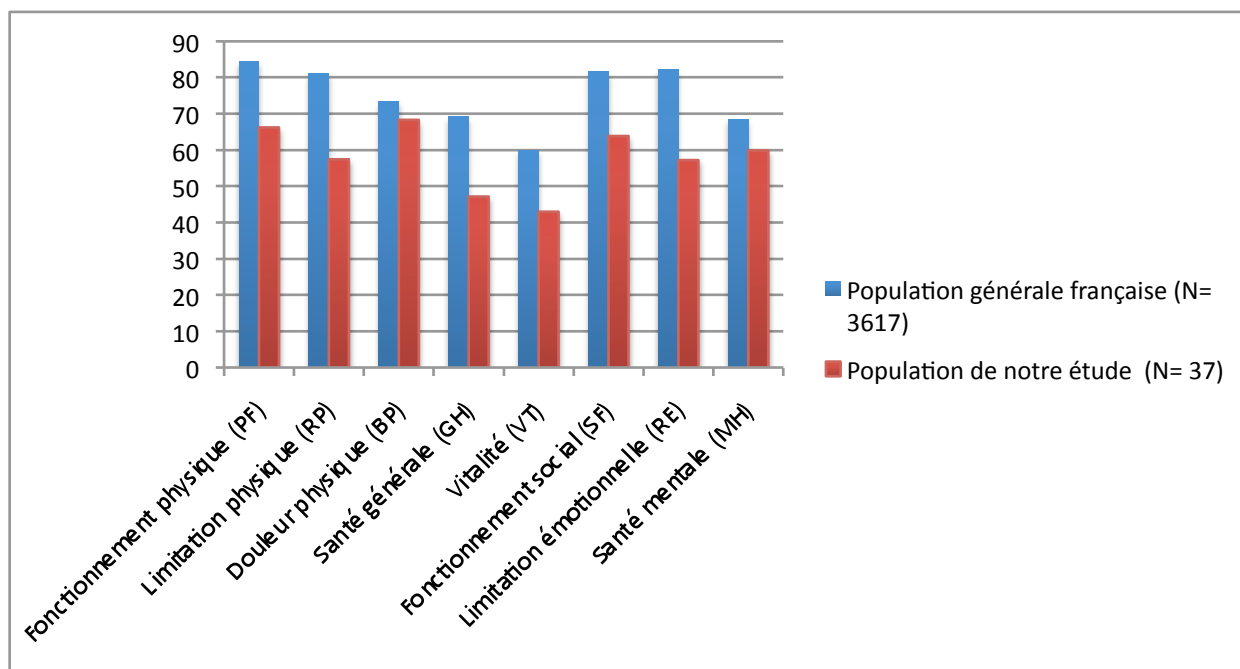


Figure 10 : Comparaison entre la qualité de vie des patients Rendu-Osler traités par RfsM et de la population générale en utilisant le score MOS SF-36 version 1.0.

Données de la population générale tirées du « Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores », Leplège A, éditions ESTEM, 2001, (64).

B. Corrélation entre score de qualité de vie SF-36 et score postopératoire ESS

Il existait une corrélation statistiquement négative entre l'ESS postopératoire des patients traités par RfsM et les scores combinés de santé physique et de santé mentale du SF-36.

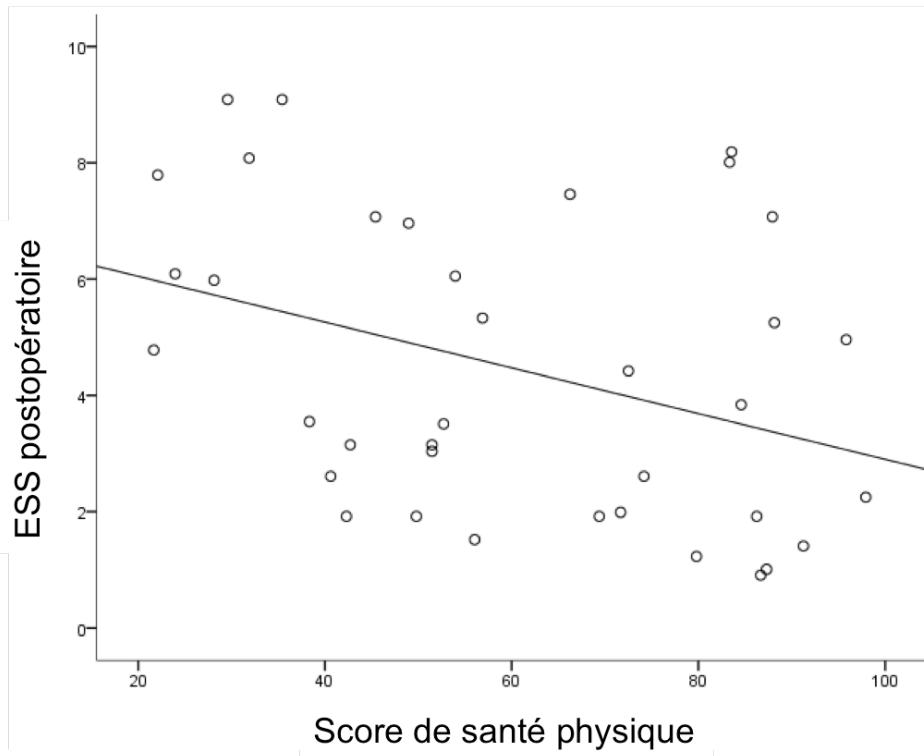


Figure 11 : Analyse de corrélation entre ESS postopératoire et score de santé physique.
($p=0,028$, $\rho=-0,361$)

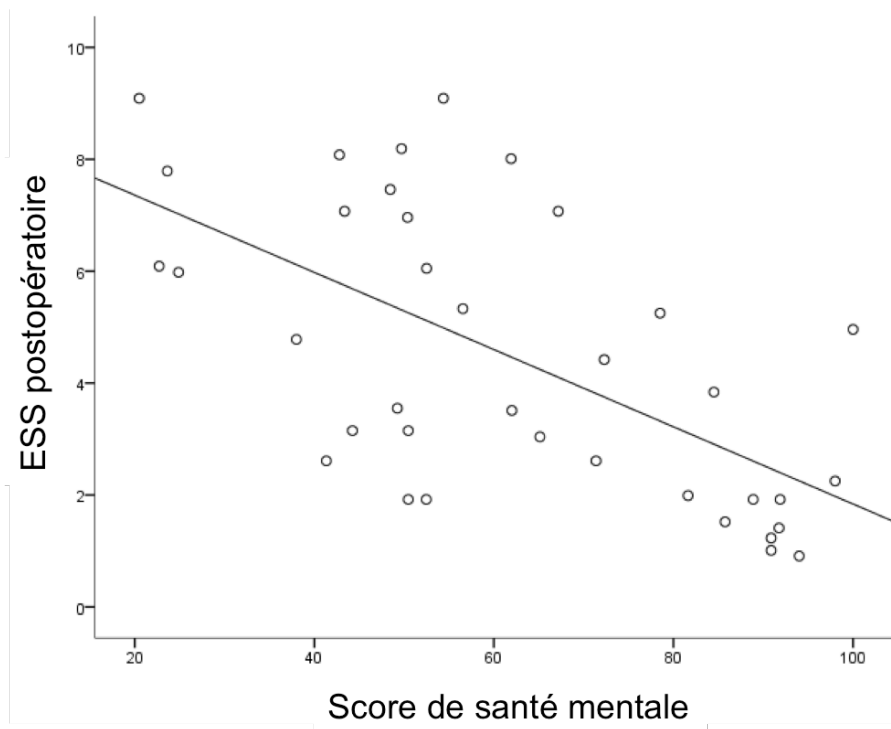


Figure 12 : Analyse de corrélation entre ESS postopératoire et score de santé mentale.
($p\leq 0,001$, $\rho=-0,623$)

Les scores combinés du SF-36 n'étaient pas différents entre les patients qui présentaient une amélioration de leur ESS postopératoire de plus de 0,71 points (soit le MID) (N=28) et les autres (N=9).

C. Corrélation entre qualité de vie, statut génétique et présence d'une perforation septale

Il n'y avait pas de différence significative de qualité de vie selon le statut génétique des patients (ACVRL1, ENG, SMAD4, pas de mutation) (test de Kruskal wallis pour k échantillons indépendants, p=ns) et selon la présence ou non d'une perforation septale.

DISCUSSION

.I. Population

Les caractéristiques démographiques et cliniques de notre population sont conformes aux séries publiées dans la maladie de RO (65). L'âge tardif, 53,8 ans en moyenne, de prise en charge thérapeutique par RFsM, chez des patients décrivant des épistaxis depuis 16,2 ans, révèle à la fois le retard diagnostique et la forte probabilité de traitements antérieurs dont l'efficacité n'a été que transitoire. La présence d'antécédents familiaux d'épistaxis dans presque 90% des cas souligne la nécessité d'une recherche systématique de la maladie de RO sur ce type de terrain. Le dépistage génétique a pu être réalisé chez 2/3 des patients de notre étude. La répartition des gènes mutés retrouvée est conforme à ce qui est observé dans la littérature avec 85% de mutations des gènes ACVRL1 et ENG. Malgré la présence d'au moins 3 critères de Curaçao, synonyme de maladie de RO confirmée, 8,3% des patients testés sur le plan génétique n'ont pas de mutations retrouvées sur les 3 gènes les plus fréquents. D'autres mutations non recherchées en routine comme la mutation du gène GDF2 codant pour BMP9 (19) feront sans doute l'objet d'adaptation du protocole de dépistage à mesure que les mécanismes biomoléculaires du RO seront mieux connus.

.II. Evaluation de l'efficacité thérapeutique de la RFsM

Nous avons obtenu un taux de réponse au questionnaire de plus de 85% des patients inclus, ce qui est satisfaisant pour une étude rétrospective. Un tel résultat souligne à la fois l'implication des patients atteints de cette pathologie pour un suivi rapproché et leurs attentes vis à vis de nouvelles thérapeutiques. Ce taux nous permet aussi de considérer nos résultats comme représentatifs de la population prise en charge par cette technique dans le service.

Plus de la moitié des patients (61%) n'ont bénéficié que d'une seule séance de radiofréquence. Pour les autres, le délai moyen de réintervention était de 10 mois. L'amélioration de l'ESS postopératoire n'était pas différente que les patients aient eu un geste initial uni ou bilatéral. La technique de RFsM appliquée unilatéralement pourrait ainsi avoir une action globale chez des patients décrivant quasi systématiquement des épistaxis bilatérales. Nous supposons que la mise en place des électrodes en sous muqueux pourrait permettre une diffusion trans-septale du courant de radiofréquence et agir en partie sur les télangiectasies controlatérales.

Nous avons pu confirmer les bons résultats de notre étude pilote de 2013 (53) concernant l'efficacité thérapeutique de la radiofréquence sous muqueuse sur les épistaxis avec un recul important de plus de 30,5 mois en moyenne après la dernière séance réalisée et ceux pour des patients présentant en majorité (95%) des épistaxis modérées à sévères. Ainsi l'ESS des patients a diminué de manière significative de presque 3 points en moyenne en postopératoire (7,07 vs 4,3) avec plus de 75% des patients ayant une amélioration de leur ESS supérieur au *Minimal Important Difference* (MID). La fréquence des épistaxis et leur durée sont aussi diminuées de manière significative en postopératoire. Seuls 11% des patients présentaient une

aggravation de l'ESS en postopératoire avec nécessité d'un traitement complémentaire. Ils appartenaient tous au groupe suivi > 24 mois.

Il semble exister une diminution de l'efficacité du traitement sur le long terme car les patients dans le groupe suivi > 24 mois présentent un ESS significativement plus élevé que ceux du groupe suivi < 12 mois. Néanmoins, les patients semblent en garder un bénéfice car ils ont toujours un ESS inférieur à l'ESS préopératoire. L'absence de différence du score ESS postopératoire entre les groupes, suivi < 12 mois et entre 12 et 24 mois, pourrait s'expliquer par une persistance de l'effet thérapeutique de la RFsM avant que de nouvelles télangiectasies ne réapparaissent ou bien par à un manque de puissance statistique face à des effectifs de patients faibles. Ces résultats nous permettent d'annoncer au patient une efficacité potentielle de la technique pour une durée d'au moins 2 ans que la RFsM soit appliquée de manière uni ou bilatérale.

La tolérance du geste est bonne avec peu de douleur rapportée (EVA 2/10 en moyenne). La gêne est surtout occasionnée par la présence postopératoire de croûtes (EVA 5/10 en moyenne) malgré la mise en place des électrodes en sous muqueux et la prescription d'un traitement local postopératoire à base d'huile lubrifiante topique. Cela peut être expliqué en partie par l'étroitesse de l'espace sous muqueux au niveau de la cloison nasale par rapport à l'espace sous muqueux au niveau des cornets inférieurs où la radiofréquence est le plus classiquement utilisée en rhinologie. La muqueuse est donc rapidement atteinte entraînant les croûtes et ce malgré un contrôle endoscopique permettant de stopper le traitement le plus souvent après une application de courte durée (5sec). La fragilité préexistante de la muqueuse liée aux traitements antérieurs et à la fréquence des épistaxis pourrait aussi jouer un rôle. La durée d'application de la RFsM doit être contrôlée en

peropératoire par le chirurgien pour obtenir un blanchiment muqueux sans coagulation de surface.

Le taux de perforation de cloison nasale est de 20% après traitement. Le seul facteur de risque de perforation retrouvé est la répétition des séances de radiofréquence. Ce risque augmente avec le nombre de séances. L'impact des traitements antérieurs et celui d'une RFsM bilatérale en un temps n'ont pu être statistiquement évalués. Après analyse des questionnaires MOS SF-36, la présence d'une perforation septale ne semble pas pour autant dégrader la qualité de vie des patients. Il convient néanmoins d'être prudent sur la façon d'appliquer la technique de RFsM en évitant des gestes trop extensifs ou des séances trop rapprochées.

Deux tiers des patients traités conseilleraient ce traitement à un membre de leur famille présentant les mêmes symptômes ce qui nous encourage à poursuivre ce type de prise en charge.

.III. Place de la RFsM dans l'arsenal thérapeutique

En dehors de nos travaux, aucune équipe n'a, à notre connaissance, publié de résultats concernant la RFsM dans cette indication. Deux équipes ont évalué la radiofréquence dans la maladie de Rendu-Osler mais en utilisant une technique dite de « Coblation ». Il s'agit d'une sonde utilisant le générateur de radiofréquence qui est appliquée directement contre la muqueuse afin de réaliser la cautérisation. La première étude (66), prospective et randomisée, publiée en 2014, a comparé la technique de « Coblation » avec le laser KTP chez 11 patients à 3, 6 et 12 mois. Aucune différence d'ESS n'était retrouvée entre les 2 techniques quelque soit la durée d'évaluation mais la radiofréquence « Coblation » paraissait plus simple à

utiliser que le laser qui nécessite des précautions de sécurité particulières pour le patient et le chirurgien. La deuxième étude, rétrospective et parue en 2015, (67) évaluait la cautérisation directe des télangiectasies sous AG à l'aide d'un appareil à radiofréquence « Coblation ». Les auteurs retrouvaient une amélioration significative de l'ESS chez 37 patients (8,9 vs 4,1) et l'apparition d'une perforation septale postopératoire dans 8% des cas. L'évaluation de l'efficacité était faite avec un recul de 6 mois uniquement. La radiofréquence n'était pas réalisée en sous muqueux mais par contact avec un matériel différent du nôtre.

Jusqu' à présent, aucun traitement local ou général de première intention n'a montré sa supériorité par rapport aux autres. L'algorithme thérapeutique dépend surtout d'habitudes et de conduites à tenir régionales. Des recommandations ont très récemment été émises par le Société Française d'ORL (68). Les auteurs soulignent bien le manque de niveaux de preuve des études publiées. Cela est notamment dû au fait que les études n'utilisent pas toutes les mêmes critères d'évaluation d'efficacité thérapeutique et de gradation de la sévérité des épistaxis. Pour y remédier, a été mis en place depuis 2010 un score de sévérité (Epistaxis Severity Score) mais encore peu d'études l'utilisent. Un autre élément altérant la qualité des études est l'impossibilité de réaliser une étude comparative en l'absence de prise en charge de référence. Enfin les effectifs sont faibles et le suivi est en général de courte durée. Notre étude tente de répondre à ces écueils en proposant un effectif relativement conséquent pour une pathologie rare et en utilisant le score ESS.

Une comparaison directe avec d'autres techniques reste difficile à mettre en œuvre. Parmi les traitements locaux, les injections de substance d'action sclérosante sont utilisées par de nombreuses équipes. Une étude publiée en 2015 (69) comparait de manière randomisée et prospective des injections de sodium-étradecyl-sulfate (STS) versus des lavages de nez au sérum physiologique associés à des

cautérisations classiques chez 17 patients. Ils retrouvaient une diminution significative de 0,95 points de l'ESS à 6 semaines du traitement par injection de STS par rapport à la prise en charge classique sans complication rapportée mais sans amélioration de la qualité de vie des patients selon l'échelle SF-12. Aucune perforation septale n'était décrite. Etablir une comparaison avec la cautérisation classique pour montrer la supériorité des injections sclérosantes ne semble pourtant pas approprié dans la mesure où la cautérisation est considérée comme totalement inadaptée dans la maladie de RO.

Une voie de recherche actuelle est l'utilisation locale de bevacizumab (Avastin®) que cela soit par injection au niveau des télangiectasies ou par pulvérisations. Les résultats sont contradictoires. Plusieurs études récentes (41,42) retrouvaient une amélioration significative du score ESS après traitement mais avec des suivis de courte durée (maximum 4 mois) sur des effectifs faibles. Karnezis et al. décrivaient même une diminution de l'efficacité au bout de quelques mois. Les complications éventuelles n'étaient pas rapportées.

Une étude prospective et randomisée (44) conduite sur 121 patients comparait l'efficacité des pulvérisations nasales de bevacizumab, d'acide tranexamique et d'estriol contre un placebo en spray (sérum physiologique). Aucune amélioration significative de l'ESS des différents produits par rapport au placebo n'a été mise en évidence à 12 et 24 semaines.

Une étude multicentrique randomisée portant sur le bevacizumab en pulvérisations nasales versus placebo devait être débutée dans notre institution. Le protocole fut interrompu en raison d'une absence d'efficacité du bevacizumab lors d'un essai de phase II préalable (70).

.IV. Evaluation de la qualité de vie

Le retentissement de la maladie de RO sur la qualité de vie des patients est bien connu. Notre évaluation postopératoire par le score générique SF-36 avait pour but de souligner ce point même chez des patients qui tiraient globalement profit de la RFsM comme l'attestait l'amélioration du score ESS. Le taux de réponse élevé de 71% permettait de considérer nos résultats comme représentatifs.

Hormis la douleur corporelle et dans une moindre mesure la santé mentale, tous les paramètres du SF-36 étaient diminués par rapport aux valeurs normatives obtenues pour la population générale. D'autres études menées en Europe évaluant la qualité de vie des patients atteints de maladie de RO à travers le SF-36 retrouvaient les mêmes données (28,65,71) avec une diminution statistiquement significative par rapport à la population générale.

Le vécu des populations RO italiennes et françaises apparaît relativement homogène. En revanche des différences sont observées avec la population norvégienne dans plusieurs dimensions (figure 13). Le retentissement et le vécu de la pathologie sont inévitablement influencés par l'environnement culturel et social rendant toute comparaison directe difficile entre les études s'intéressant à ces dimensions physiques et psycho-sociales.

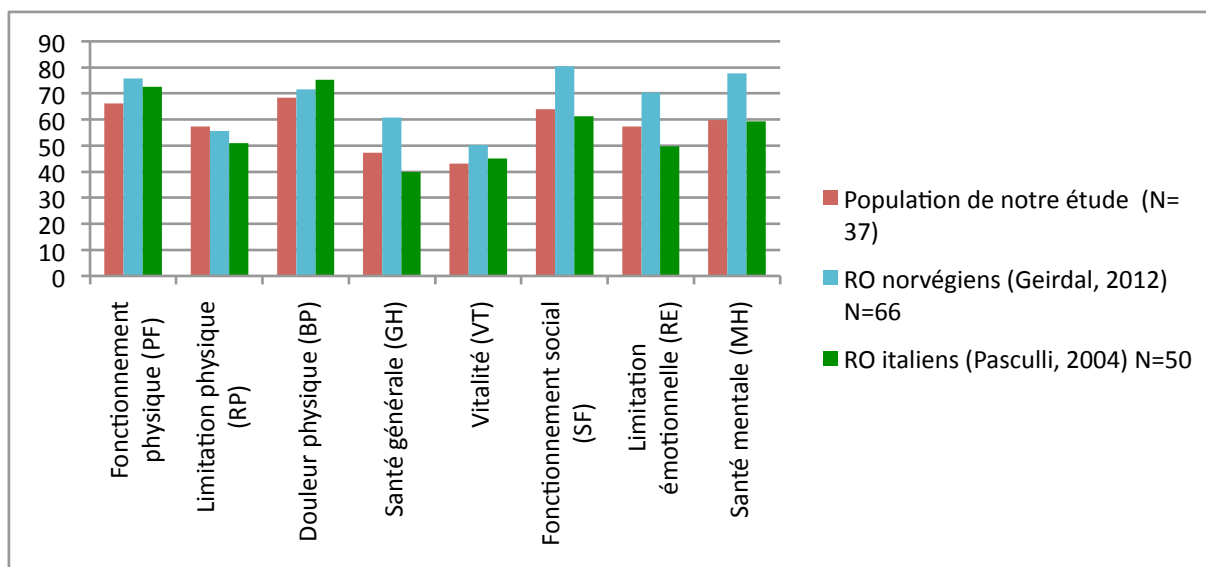


Figure 13 : Comparaison entre la qualité de vie des patients Rendu-Osler français (notre étude), norvégiens et italiens selon le score SF-36.

Utilisation des données de l'étude de Geirdal et al. (65) avec N=66 et de l'étude de Pasculli et al. (28) avec N=50.

La sévérité des épistaxis est souvent considérée comme le principal facteur impactant la qualité de vie des patients (28,65). Il n'apparaît alors pas surprenant que les scores combinés de santé physique et mentale du SF-36 et le score postopératoire ESS soient corrélés dans notre étude.

Cela corrobore les données de Merlo et al. (72) qui retrouvaient une diminution significative des scores combinés de santé physique et de santé mentale chez les patients avec un ESS > 7 par rapport à ceux dont l'ESS était inférieur. Cela démontre aussi tout l'intérêt du score ESS qui est un facteur prédictif négatif de la qualité de vie des patients RO avec épistaxis. Plus l'ESS diminue, plus la qualité de vie des patients s'améliore.

.V. Corrélation génotype/phénotype

Dans notre étude, la gravité des épistaxis préopératoires n'était pas liée au statut génétique des patients. Le score ESS postopératoire n'était pas non plus lié au type de mutation identifiée. Dheyauldeen et al. (73) décrivaient des résultats allant dans le même sens en 2011 sur une population de 98 patients RO suivis pendant 4 semaines. Ils ne retrouvaient une différence significative de sévérité des épistaxis qu'entre les patients ne présentant ni mutations pour ENG ni pour ACVRL1 et ceux avec une mutation du gène ENG ou ACVRL1. En revanche, Hunter et al, en 2016, (74) retrouvaient une sévérité augmentée des épistaxis chez les patients porteurs d'une mutation d'ACVRL1 avec un ESS et un nombre de prises en charge pour épistaxis statistiquement supérieurs. Une comparaison des résultats est une nouvelle fois difficile car Dheyauldeen et al. n'utilisaient pas l'ESS pour évaluer les patients mais s'appuyaient sur la fréquence et l'intensité des saignements ainsi que le nombre de transfusions sanguines.

Enfin, notre étude n'a pas mis en évidence de différence de qualité de vie entre les patients porteurs d'une mutation ENG (HHT1) et ceux porteurs d'une mutation ACVRL1 (HHT2). Ces résultats doivent être considérés avec mesure étant donné la taille des groupes comparés.

Une étude de Geirdal et al. en 2012 (65) retrouvait les mêmes résultats alors qu'une étude de Pfister et al. en 2009 (75) montrait une qualité de vie inférieure à travers le questionnaire SF-36 chez les patients HHT1. Ces différences de résultats peuvent de nouveau s'expliquer par des analyses statistiques menées sur des effectifs de petite taille (Geirdal et al = 66 patients, Pfister et al = 24 patients). Sur le plan général, le génotype HHT1 semble être associé à un phénotype plus sévère

(76,77) avec une augmentation du risque de malformations artério-veineuses pulmonaires et d'abcès cérébraux.

CONCLUSION

Cette étude a permis de confirmer les bons résultats de l'étude pilote sur l'efficacité thérapeutique de la radiofréquence sous muqueuse pour le traitement des épistaxis de la maladie de Rendu-Osler. La technique semble être appréciée par les patients et permettrait d'obtenir un meilleur contrôle des épistaxis pendant au moins 24 mois.

En dépit de ce bénéfice fonctionnel, la qualité de vie des patients reste altérée par rapport à la population générale et ce quel que soit le statut génétique. Les travaux doivent être poursuivis sur le plan médical et chirurgical pour essayer d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques d'efficacité plus prononcée et plus durable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 2002 Feb;19(2):140–8.
2. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999 Jan;245(1):31–9.
3. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol.* 1990 Oct;95(4):422–7.
4. Letteboer TGW, Mager H-J, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel H-K, Zanen P, et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A.* 2008 Nov 1;146A(21):2733–9.
5. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2004 Sep;25(5):348–55.
6. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Sabbà C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2006 Nov;26(9):1040–6.
7. Cottin V, Plauchu H, Bayle J-Y, Barthelet M, Revel D, Cordier J-F. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 May 1;169(9):994–1000.
8. Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, Lanzino G. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2016 Oct 21;1–9.
9. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Mar;19(3):477–84.
10. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier J-F. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2007;74(4):361–78.
11. Labeyrie P-E, Courthéoux P, Babin E, Bergot E, Touzé E, Pelage J-P.

Neurological involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2016 Jul;43(4):236–45.

12. Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci*. 2011 Jul;56(7):2166–78.

13. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000 Mar 6;91(1):66–7.

14. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 1994 Dec;8(4):345–51.

15. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet*. 1996 Jun;13(2):189–95.

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

17. Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet*. 2005 Jul;42(7):577–82.

18. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A*. 2006 Oct 15;140(20):2155–62.

19. McDonald J, Woodechak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;6:1.

20. David L, Feige J-J, Bailly S. Emerging role of bone morphogenetic proteins in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009 Jun;20(3):203–12.

21. Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet*. 2014;5:456.

22. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. [Rendu-Osler disease: clinical and molecular update]. *Med Sci MS*. 2010 Oct;26(10):855–60.

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

24. AAssar OS, Friedman CM, White RI. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*. 1991 Sep;101(9):977–80.

25. Babin E, Borsik M, Braccard S, Crampette L, Darrouzet V, Faure F, et al. [Treatments of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the nasal mucosa]. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol*. 2005;126(1):43–8.
26. Loaëc M, Morinière S, Hitier M, Ferrant O, Plauchu H, Babin E. Psychosocial quality of life in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):164–7.
27. Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Santibáñez M, Señaris B, Fontalba A, Botella LM, et al. Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Jan 23;15(1):19.
28. Pasculli G, Resta F, Guastamacchia E, Di Gennaro L, Suppressa P, Sabbà C. Health-related quality of life in a rare disease: hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2004 Dec;13(10):1715–23.
29. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron P-Y, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost JTH*. 2014 Sep;12(9):1494–502.
30. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK, König J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study. *Thromb Res*. 2014 Sep;134(3):565–71.
31. Hosman A, Westermann CJJ, Snijder R, Disch F, Mummery CL, Mager JJ. Follow-up of Thalidomide treatment in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Rhinology*. 2015 Dec;53(4):340–4.
32. Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, van den Brink S, Freitas C, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):420–8.
33. Yaniv E, Preis M, Shevro J, Nageris B, Hadar T. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia - a long-term clinical trial. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):214–6.
34. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin J-C, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):948–55.
35. Thompson AB, Ross DA, Berard P, Figueroa-Bodine J, Livada N, Richer SL. Very low dose bevacizumab for the treatment of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Allergy Rhinol Provid RI*. 2014 Jul;5(2):91–5.
36. Seidermann L, Mérol JC, Nasser T, Swierkosz F, Legros M. [Our experience on Rendu-Osler disease. Apropos of 19 cases]. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol*.

1996;117(5):367–72.

37. Orsel I, Guillaume A, Feiss P. [Anaphylactic shock caused by fibrin glue]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16(3):292–3.
38. Borsik M, Herbreteau D, Deffrennes D, Guichard JP, Aymard A, Merland JJ, et al. [Treatment of epistaxis in Rendu-Osler disease by intramucosal injection of ethibloc]. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Soc Oto-Laryngol Hopitaux Paris.* 1992;109(5):273–6.
39. Roux-Vaillard S, Pasco-Papon A, Laccourreye L, Dubin J. Treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber disease by in situ Ethibloc injections. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 2004 Mar;31(2):110–5.
40. Morais D, Millás T, Zarrabeitia R, Botella LM, Almaraz A. Local sclerotherapy with polydocanol (Aethoxysklerol®) for the treatment of Epistaxis in Rendu-Osler-Weber or Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): 15 years of experience. *Rhinology.* 2012 Mar;50(1):80–6.
41. Dheyauldeen S, Østertun Geirdal A, Osnes T, Vartdal LS, Dollner R. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis: effectiveness of an injection protocol based on the vascular anatomy of the nose. *The Laryngoscope.* 2012 Jun;122(6):1210–4.
42. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *The Laryngoscope.* 2011 Mar;121(3):636–8.
43. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Fargeton A-E, Roux A, Bréant V, et al. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Sep 6;316(9):934–42.
44. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, Chakinala MM, Merlo CA, Johnson MH, et al. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Sep 6;316(9):943–51.
45. Byahatti SV, Rebeiz EE, Shapshay SM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol.* 1997 Feb;11(1):55–62.
46. Kluger PB, Shapshay SM, Hybels RL, Bohigian RK. Neodymium-YAG laser intranasal photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update report. *The Laryngoscope.* 1987 Dec;97(12):1397–401.
47. Pagella F, Matti E, Chu F, Pusateri A, Tinelli C, Olivieri C, et al. Argon plasma coagulation is an effective treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with severe nosebleeds. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2013 Feb;133(2):174–80.
48. Karapantzios I, Tsimpiris N, Goulis DG, Van Hoecke H, Van Cauwenberge P,

- Danielides V. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd:YAG laser and quality of life assessment using the HR-QoL questionnaire. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2005 Oct;262(10):830–3.
49. Saunders WH. Septal dermoplasty: a new operative procedure for control of nosebleeds in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol.* 1963 Jan;77:69–76.
50. Ichimura K, Tanaka H, Yamamoto Y, Nakamura K. Nasal dermoplasty for Japanese hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Auris Nasus Larynx.* 2006 Dec;33(4):423–8.
51. Lund VJ, Howard DJ. Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol.* 1997 Jan;111(1):30–3.
52. Richer SL, Geisthoff UW, Livada N, Ward PD, Johnson L, Mainka A, et al. The Young's procedure for severe epistaxis from hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol Allergy.* 2012 Oct;26(5):401–4.
53. Mortuaire G, Boute O, Hatron PY, Chevalier D. Pilot study of submucosal radiofrequency for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rhinology.* 2013 Dec;51(4):355–60.
54. Coste A, Yona L, Blumen M, Louis B, Zerah F, Rugina M, et al. Radiofrequency Is a Safe and Effective Treatment of Turbinate Hypertrophy: The Laryngoscope. 2001 May;111(5):894–9.
55. Kakarala K, Faquin WC, Cunningham MJ. Radiofrequency volumetric tissue reduction of the inferior turbinate in a sheep model. *The Laryngoscope.* 2012 Apr;122(4):724–9.
56. Lin H-C, Lin P-W, Friedman M, Chang H-W, Su Y-Y, Chen Y-J, et al. Long-term Results of Radiofrequency Turbinoplasty for Allergic Rhinitis Refractory to Medical Therapy. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2010 Sep 20;136(9):892.
57. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope.* 2010 Apr;120(4):838–43.
58. Yin LX, Reh DD, Hoag JB, Mitchell SE, Mathai SC, Robinson GM, et al. The minimal important difference of the epistaxis severity score in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope.* 2016 May;126(5):1029–32.
59. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1993 Apr;2(2):153–9.
60. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992 Jul 18;305(6846):160–4.

61. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.
62. Perneger TV, Leplège A, Etter JF, Rougemont A. Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. *J Clin Epidemiol*. 1995 Aug;48(8):1051–60.
63. Lennox PA, Hitchings AE, Lund VJ, Howard DJ. The SF-36 health status questionnaire in assessing patients with epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol*. 2005 Feb;19(1):71–4.
64. Leplege A, Ecosse E, Pouchot J, Coste J, Perneger T. Le questionnaire MOS SF-36 : manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Paris: Editions Estem; 2001.
65. Geirdal AØ, Dheyauldeen S, Bachmann-Harildstad G, Heimdal K. Quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in Norway: a population based study. *Am J Med Genet A*. 2012 Jun;158A(6):1269–78.
66. Luk L, Mace JC, Bhandarkar ND, Sautter NB. Comparison of electrosurgical plasma coagulation and potassium-titanyl-phosphate laser photocoagulation for treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Aug;4(8):640–5.
67. Rotenberg B, Noyek S, Chin CJ. Radiofrequency ablation for treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia lesions: "How I do it." *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Jun;29(3):226–7.
68. Robard L, Michel J, Prulière Escabasse V, Bequignon E, Vérillaud B, Malard O, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL) (short version). Specific treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Feb;134(1):37–41.
69. Boyer H, Fernandes P, Le C, Yueh B. Prospective randomized trial of sclerotherapy vs standard treatment for epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 May;5(5):435–40.
70. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Fargeton A-E, Roux A, Bréant V, et al. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 06;316(9):934–42.
71. Geisthoff UW, Heckmann K, D'Amelio R, Grünewald S, Knöbber D, Falkai P, et al. Health-related quality of life in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2007 May;136(5):726–733; discussion 734–735.
72. Merlo CA, Yin LX, Hoag JB, Mitchell SE, Reh DD. The effects of epistaxis on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Nov;4(11):921–5.
73. Dheyauldeen S, Abdelnoor M, Bachmann-Harildstad G. The natural history of

epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Norwegian population: a cross-sectional study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 Aug;25(4):214–8.

74. Hunter BN, Timmins BH, McDonald J, Whitehead KJ, Ward PD, Wilson KF. An evaluation of the severity and progression of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 versus hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *The Laryngoscope*. 2016 Apr;126(4):786–90.

75. Pfister M, Zalaman IM, Blumenstock G, Mauz P-S, Baumann I. Impact of genotype and mutation type on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2009 Aug;129(8):862–6.

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

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

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire ESS et évaluation tolérance et complications de la RFsM

Questionnaire d'évaluation du traitement des épistaxis par radiofréquence

Nom :

Prénom :

Vous avez bénéficié il y a quelque temps d'un traitement par radiofréquence pour vos épistaxis par les soins du Dr Mortuaire dans le service d'ORL du CHRU de Lille. Si vous avez été traité par radiofréquence à plusieurs reprises, je vous remercie de bien vouloir évaluer uniquement la dernière chirurgie par radiofréquence.

Merci de bien vouloir répondre aux questions suivantes en **entourant les réponses correctes**:

1. A quelle fréquence **en moyenne** aviez-vous des épistaxis (saignement de nez) ?
Si vous aviez plusieurs épistaxis par semaine ou par jour, merci de préciser le **nombre moyen entre parenthèse (.../semaine ou .../jour)**.

Avant le traitement par radiofréquence		Après le traitement par radiofréquence	
0	moins d'une par mois	0	moins d'une par mois
1	une par mois	1	une par mois
2	une par semaine	2	une par semaine
3	plusieurs par semaine (.../semaine)	3	plusieurs par semaine (.../semaine)
4	une par jour	4	une par jour
5	plusieurs par jours (.../ jour)	5	plusieurs par jours (.../ jour)

2. Combien de temps duraient **en moyenne** vos épistaxis ?

Avant le traitement par radiofréquence		Après le traitement par radiofréquence	
0	<1 minute	0	<1 minute
1	1-5 minutes	1	1-5 minutes
2	6-15 minutes	2	6-15 minutes
3	16-30 minutes	3	16-30 minutes
4	>30 minutes	4	>30 minutes

3. Comment décririez-vous l'intensité de vos épistaxis **en général** ?

Avant le traitement par radiofréquence		Après le traitement par radiofréquence	
0	peu abondantes	0	peu abondantes
1	abondantes	1	abondantes

4. Aviez-vous déjà eu une prise en charge médicale ou chirurgicale pour vos épistaxis en dehors du traitement par radiofréquence réalisé?

Avant le traitement par radiofréquence		Après le traitement par radiofréquence	
0	non	0	non
1	oui	1	oui

5. Étiez-vous anémique (taux d'hémoglobine faible)?

Avant le traitement par radiofréquence		Après le traitement par radiofréquence	
0	non	0	non
1	oui	1	oui

6. Aviez-vous déjà été transfusé à cause de vos épistaxis ?

Avant le traitement par radiofréquence		Après le traitement par radiofréquence	
0	non	0	non
1	oui	1	oui

7. Recommanderiez-vous le traitement par radiofréquence à un membre de votre famille ?

0	non
1	oui

8. Quelle note de satisfaction attribueriez-vous à ce traitement sur 10 (0 étant un traitement pas du tout satisfaisant et 10 un traitement très satisfaisant) ?

Note : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Aviez-vous eu des douleurs postopératoires après le traitement par radiofréquence et si oui à combien les évalueriez-vous sur 10 (0 étant pas de douleur et 10 la pire douleur imaginable) ?

0	non
1	oui

Note : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Aviez-vous eu des croûtes postopératoires après le traitement par radiofréquence et si oui à combien évalueriez-vous la gêne et l'abondance sur 10 (0 étant pas de gêne et 10 un gêne très importante)

0	non
1	oui

Note : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Annexe 2 : Questionnaire MOS SF-36 version 1.0 française

Questionnaire de santé SF-36

1. **Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :** (entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?** (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances**
(Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. **Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. **Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. **Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (Entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(e) en raison de votre état de santé actuel.** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limit(e)	Oui, un peu limit(e)	Non, pas du tout limit(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. **Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

AUTEUR : HOCHET Baptiste

Date de Soutenance : 17 mai 2017

Titre de la Thèse : Evaluation de la technique de radiofréquence sous muqueuse pour le traitement des épistaxis de la maladie de Rendu-Osler

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Oto-rhino-laryngologie

DES + spécialité : ORL

Mots-clés : Rendu-Osler, épistaxis, radiofréquence sous muqueuse

Résumé :

Contexte : L'épistaxis est le symptôme le plus invalidant au quotidien pour les patients présentant une maladie de Rendu-Osler. Aucun traitement local n'a fait la preuve de sa supériorité.

Objectif : L'objectif principal était de poursuivre l'étude pilote menée en 2013 en évaluant l'efficacité thérapeutique de la radiofréquence sous muqueuse par l'échelle Epistaxis Severity Score (ESS). Les objectifs secondaires étaient d'analyser la tolérance et les complications de la technique.

Méthode : Une étude rétrospective monocentrique était menée, incluant tous les patients présentant une maladie de Rendu-Osler confirmée, traités par radiofréquence sous muqueuse, entre 2009 et 2016. La radiofréquence était réalisée sous anesthésie locale au bloc opératoire de manière uni ou bilatérale. L'ESS avant et après l'intervention, la présence de douleurs, de croûtes ou d'une perforation septale étaient évalués par un questionnaire envoyé au domicile et une consultation ORL dédiée.

Résultats : Cinquante-deux patients étaient inclus. L'évaluation postopératoire de l'ESS était réalisée en moyenne après 30,5 mois (de 2 à 92 mois). Après radiofréquence, l'ESS avait significativement diminué de 2,77 points sur 10 ainsi que la fréquence et la durée des épistaxis. La douleur induite par le geste était mesurée à 2,2/10 et l'importance des croûtes à 5,9/10. Une perforation septale postopératoire était notée dans 20% des cas.

Conclusion : Cette étude a permis de confirmer les résultats satisfaisants de l'étude pilote de 2013. La radiofréquence sous muqueuse présente une bonne efficacité thérapeutique sur les épistaxis avec une tolérance clinique satisfaisante.

Il s'agit d'une alternative thérapeutique intéressante et fiable par rapport aux autres traitements locaux de la maladie de Rendu-Osler.

Composition du Jury :

Président : Pr Dominique CHEVALIER

Directeur : Dr Geoffrey MORTUAIRE

Assesseurs : Pr Christophe VINCENT

Pr Pierre-Yves HATRON