

C. Silvain<sup>1</sup>, T. Thévenot<sup>2</sup> et I. Colle<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Poitiers

<sup>2</sup> Service d'hépatologie, CHU Besançon

<sup>3</sup> Service hépatogastroentérologie, Gand

Relecteurs :

S. Dupuis Girod<sup>4</sup>, E. Buscarini<sup>5</sup>, D. Valla<sup>6</sup>,  
S. Hillaire<sup>7</sup>, D. Dutheil<sup>8</sup>, C. Bureau<sup>9</sup>,  
A. Plessier<sup>6</sup>

<sup>4</sup> Service de génétique et coordonnateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, HCL-Hôpital Femme Mère Enfant

<sup>5</sup> Gastro-entérologie et coordonnateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, Créma (Italie)

<sup>6</sup> Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

<sup>7</sup> Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

<sup>8</sup> Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

<sup>9</sup> Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

## Atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler

### Introduction

La maladie de Rendu-Osler-Weber ou télangiectasie hémorragique héréditaire (THH) est une maladie génétique autosomique dominante caractérisée par de multiples télangiectasies cutanéomuqueuses et viscérales. La prévalence estimée est de 1/5 000 à 1/10 000 naissances. En France, la prévalence de la THH est extrêmement variable selon les régions. On estime qu'il existe environ 10 000 patients toutes classes d'âge confondues répartis en quelques 2 000 familles répertoriées. La présentation clinique va de cas asymptomatiques à ceux mettant en jeu le pronostic vital, en fonction du nombre et de la localisation des malformations vasculaires (MV). Une prise en charge interdisciplinaire est nécessaire.

### Diagnostic et évaluation initiale

#### Diagnostic clinique et génétique

La THH est caractérisée par de multiples MV cutanéomuqueuses et viscérales. Sa présentation clinique varie selon le nombre, le type et le siège de ces MV. Le diagnostic de THH repose sur la clinique, confirmé par l'étude génétique qui permet aussi le diagnostic chez les membres de la famille n'ayant pas forcément les critères de diagnostic clinique. Grâce aux critères de Curaçao (*tableau 1*), le diagnostic est dit certain si au moins 3 critères sont présents, possibles ou suspectés si 2 critères sont présents, improbable si un seul critère est présent à l'âge adulte [1].

**Tableau 1. Les critères de Curaçao de télangiectasie héréditaire hémorragique :**  
diagnostic certain :  $\geq 3$  critères ; diagnostic possible :  $\geq 2$  critères ;  
diagnostic peu probable :  $< 2$  critères.

Critères cliniques	Description
1. Épistaxis	Spontanées et récidivantes
2. Télangiectasies	Multiples ; localisations typiques : lèvres, bouche, doigts, nez
3. Lésions viscérales	Malformations vasculaires (MV) gastro-intestinales, pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou spinales
4. Histoire familiale	Membre de la famille au premier degré avec un diagnostic certain de THH

Biologiquement, l'activité des transaminases est le plus souvent normale. L'activité de la GGT est souvent augmentée. Il n'existe habituellement pas d'insuffisance hépatocellulaire. Si cette dernière est présente en dehors d'une poussée aiguë d'insuffisance cardiaque, il est nécessaire de rechercher une étiologie en dehors des MV hépatiques (MVH).

L'étude génétique est effectuée dans un premier temps chez le cas index et comprend le séquençage et l'analyse des exons codants du gène de l'endogline (ENG ; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 187300) responsable de la THH de type 1 et ceux du gène de l'activin A receptor type II-like 1 (ACVRL1 ou ALK1, OMIM 600376) responsable de la THH de type 2. Ces deux mutations sont responsables d'environ 90 %

des cas de THH symptomatiques. Les MVH sont surtout observées dans la THH de type 2. D'autres mutations plus rares ont été identifiées en particulier dans le gène MAHD4 codant pour le facteur de transcription Smad4 à l'origine d'un syndrome rare associant polypose juvénile et THH (JPHT ; OMIM 175050). La variation clinique intra-familiale ou entre les sujets porteurs de la même mutation suggère fortement l'influence du sexe, de l'âge et de la présence de gènes modificateurs [2]. Les recommandations sont de référer le cas index à la consultation de génétique pour l'étude de la THH afin d'identifier la mutation causale dans la famille confirmée THH sur le plan clinique et de proposer le diagnostic génétique aux apparentés qu'ils soient symptomatiques, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques [3].

## Pathogénie des malformations vasculaires hépatiques

Les localisations hépatiques des MV sont les plus fréquentes, mais la plupart d'entre elles sont silencieuses. Les MVH sont diagnostiquées par échographie-doppler ou par tomomodensitométrie chez 32 % à 84 % des patients ayant une THH de type 2 [3, 4]. La prévalence des MVH, symptomatiques ou non, est plus élevée dans la THH de type 2 avec une forte prédominance féminine. Les symptômes apparaissent le plus souvent après l'âge de 50 ans [5, 6]. Il n'y a pas de données publiées concernant l'histoire naturelle de la THH mais les MHV sont symptomatiques chez 10 % des patients [7].

Les shunts intrahépatiques sont diffus, allant de petites télangiectasies aux malformations vasculaires très larges et de différents types expliquant la grande variabilité symptomatique [8].

Il existe trois types de shunts qui coexistent :

- Les shunts artério-systémiques (artère hépatique vers veine hépatique) sont les plus fréquents (> 70 % des atteintes hépatiques symptomatiques) et peuvent entraîner un hyperdébit cardiaque puis une insuffisance cardiaque à haut débit puis une hypertension pulmonaire le plus souvent post-capillaire après des années d'évolution et une augmentation du risque d'arythmie et de fibrillation atriale. Ces atteintes ont habituellement une progression lente sur plusieurs années [9, 10]. Le symptôme principal est l'apparition d'une dyspnée à l'effort puis au repos qui augmente très lentement dans le temps avant l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque.
- Les shunts artério-portaux (artère hépatique vers veine porte) peuvent entraîner une hypertension portale avec ses risques évolutifs : ascite, hémorragies par rupture de varices oesophagiennes ou gastriques.
- Les shunts porto-systémiques (veine porte vers veine hépatique) sont responsables d'encéphalopathie.

Tous les shunts de l'artère hépatique vers les veines porte ou hépatiques aboutissent à un syndrome de vol artériel mésentérique avec un risque d'ischémie intestinale. Les voies biliaires étant exclusivement vascularisées par l'artère hépatique, ces shunts artério-veineux peuvent causer une ischémie biliaire pouvant se compliquer de nécrose biliaire se manifestant par une cholestase, des sténoses, des extravasations biliaires formant des bilomes, et parfois une angiocholite.

Ainsi, on peut classer les manifestations hépatiques en trois grands groupes : débit cardiaque élevé, hypertension portale et atteinte biliaire [11].

Les MVH diffuses ou focales sont aussi responsables d'une augmentation de la perfusion artérielle et d'une diminution de la perfusion portale, ce qui augmente l'activité régénérative hépatique et conduit à la formation d'hyperplasie nodulaire focale et/ou d'hyperplasie nodulaire régénérative.

## Diagnostic des MV hépatiques

Trois situations peuvent se présenter :

- 1) le diagnostic de THH est certain et le patient ne présente pas de signe évocateur de MVH. La recherche systématique des MVH est recommandée même si l'évolution n'est

symptomatique que dans 10 % des cas [12]. L'identification des MVH permet de dépister plus précocement leurs complications, notamment cardiaques, et ainsi de les traiter plus efficacement ;

2) le diagnostic de THH est peu probable ou suspecté selon les critères de Curaçao et la mise en évidence de MVH permet d'affirmer le diagnostic ;

3) le diagnostic de THH est certain, le patient présente des signes cliniques, le bilan des MVH va permettre la prise en charge la mieux adaptée.

Le dépistage des MVH doit être réalisé par une échographie-doppler car il s'agit d'un examen facile d'accès, non irradiant, peu coûteux avec une excellente sensibilité (86 à 97 %) et spécificité (100 %) [13]. Cependant, il n'existe pas d'études bien construites pour évaluer la valeur prédictive positive de l'échographie-doppler [3]. Les MVH peuvent aller de la simple petite télangiectasie à de larges malformations artérioveineuses. Il existe classiquement trois types de shunt comme décrit dans le chapitre « Pathogénie ». Les mesures du diamètre des vaisseaux hépatiques, de l'index de résistance et du pic de vitesse systolique de l'artère hépatique permettent de grader la sévérité des MVH (tableau 2, [14]).

**Tableau 2. Sévérité des malformations vasculaires hépatiques (d'après [14]).**

Grade de sévérité	
0+	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diamètre de l'AH &gt; 5 mm et &lt; 6 mm et/ou</li> <li>– PVS &gt; 80 cm/s et/ou</li> <li>– IR &lt; 0,55 et/ou</li> <li>– Hyper-vascularisation périphérique hépatique</li> </ul>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diamètre de l'AH &gt; 6 mm, seulement extrahépatique, et/ou</li> <li>– PVS &gt; 80 cm/s et/ou</li> <li>– IR &lt; 0,55</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dilatation de l'AH extra- et intrahépatique (aspect de double chenal) et PVS &gt; 80 cm/s</li> <li>– Association possible à des anomalies modérées du flux des veines hépatiques et/ou de la veine porte</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Modification complexe de l'AH et de ses branches avec des anomalies marquées des flux associées à :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dilatations modérées de veines hépatiques et/ou de la veine porte</li> <li>– et/ou anomalies du flux des veines hépatiques et/ou de la veine porte</li> </ul> </li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aggravation des shunts artérioveineux :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dilatation marquée des veines hépatiques et/ou de la veine porte</li> <li>– anomalies marquées des flux artériels et veineux</li> </ul> </li> </ul>

AH : artère hépatique ; PVS : pic de vitesse systolique ; IR : index de résistance.

Les études de screening rapportées dans les recommandations de 2011 [3] trouvent une prévalence des MVH de 32 % à 72 % à l'échographie-doppler et de 67 % à 78 % avec le scanner triple barrettes.

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF), unique ou multiple, est une lésion hépatocytaire solide bénigne au diagnostic aisé en imagerie par scanner multi-barrettes, IRM ou échographie de contraste [12]. Elle est caractérisée par la présence dans le foie de multiples petits nodules de régénération en lien avec une perfusion hépatique hétérogène [8]. Elle a une prévalence élevée (2,9 %) dans la THH, 100 fois supérieure à celle observée dans la population générale (0,03 %) [15]. La confrontation de l'anamnèse, des données cliniques et des différentes imageries permet de porter un diagnostic certain dans la plupart des cas. La biopsie hépatique doit être évitée étant donné le risque hémorragique [3].

La sévérité des MVH semble bien corrélée à l'évolution clinique des patients. Le suivi pendant 44 mois (médiane) de 154 patients ayant une THH avec MVH révélait 8 décès

(5,2 %) dont 2 chez 13 (15 %) patients symptomatiques et 6 (4 %) chez 141 patients asymptomatiques à l'évaluation initiale de la maladie. De plus, tous les patients décédés présentaient des MVH de stade 4 [6]. Le degré de gravité des MVH permet de proposer un suivi adapté. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne seront utilisés que lorsqu'un traitement invasif (bevacizumab, transplantation hépatique) sera jugé nécessaire. L'échographie cardiaque est justifiée dans tous les cas d'atteinte hépatique afin de rechercher un hyper-débit cardiaque (mesure du débit cardiaque et de l'index cardiaque), d'adapter le suivi et d'informer le patient. En cas de MVH à degré de gravité élevé (supérieur à 2), elle permettra de dépister une surcharge volémique et/ou une insuffisance cardiaque débutante et éventuellement de débiter un traitement à visée cardiaque (bêta-bloquant, diurétiques. . .).

## Prise en charge thérapeutique

### Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge est pluridisciplinaire. Dans les formes complexes, un avis du centre de référence ou de compétence est souhaitable.

### Prise en charge thérapeutique

Lorsque le patient est asymptomatique, aucun traitement n'est nécessaire. Il n'existe pas de traitement prophylactique.

- **Hyperdébit cardiaque et insuffisance cardiaque**

L'apparition d'une dyspnée à l'effort doit faire rechercher un hyperdébit cardiaque en échographie avec estimation de l'index cardiaque (normalement  $< 4,0$  L/min/m<sup>2</sup>), initialement isolé, mais qui justifiera une surveillance par échographies cardiaques. L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque nécessite d'effectuer un bilan cardiopulmonaire avec discussion du cathétérisme droit afin d'évaluer l'atteinte cardiaque et de rechercher et de quantifier une éventuelle hypertension pulmonaire le plus souvent post-capillaire [16]. Le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque dans l'HHT repose sur les mêmes classes thérapeutiques que celles de l'insuffisance cardiaque en général (restriction hydrosodée, diurétiques) avec un niveau de preuve inférieur pour le pronostic.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est controversée et plutôt déconseillée. L'utilisation de bêta-bloquants est justifiée par leur efficacité reconnue dans l'insuffisance cardiaque et par leur effet anti-arythmique. Ils diminuent le débit cardiaque mais peuvent aggraver la situation au stade terminal. En cas de fibrillation auriculaire, les anticoagulants ou antiagrégants seront proposés en fonction de la balance bénéfice/risque évaluée pour chaque patient dans un centre de compétence ou de référence pour la maladie de Rendu-Osler. Parmi les nouveaux anticoagulants, l'apixaban peut être utilisé [17].

- **Hypertension portale et encéphalopathie**

La prise en charge de l'hypertension portale n'est pas différente de celle des patients sans HHT. Le shunt intrahépatique par voie transjugulaire n'est pas recommandé en raison du risque d'aggravation du haut débit. L'encéphalopathie peut être traitée par lactulose et rifaximine [6].

- **Atteintes biliaires**

La prise en charge de la cholangite n'est pas différente de celle des patients sans HHT. Le traitement par acide ursodésoxycholique peut être proposé au cas par cas.

En cas de sténose biliaire, l'indication du cathétérisme rétrograde pour la pose d'une endoprothèse biliaire sera discutée dans un centre de compétence.

En cas d'indication de traitement chirurgical, le risque anesthésique devra être évalué au mieux dans un centre de compétence.

#### • Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est réservée aux formes en échec des traitements médicaux : insuffisance cardiaque à débit élevé, hypertension portale (HTP) sévère, cholangite ischémique avec insuffisance hépatocellulaire. Il n'y a pas de recommandation spécifique concernant le moment optimal de la transplantation hépatique. La recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est nécessaire afin de la prendre en charge avant la transplantation. La mortalité péri- et post-opératoire varie de 10 à 20 % en raison des risques hémorragiques et de défaillance cardiaque. La survie à 5 ans et à 10 ans du patient et du greffon est de 83 à 92 % [18, 19].

#### • Traitements médicamenteux

##### Bévacizumab

La dérégulation de l'angiogenèse au cours de la THH explique l'élévation des taux plasmatiques de VEGF et de TGF- $\beta$ . Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il a été montré que ce traitement pouvait améliorer l'anémie liée aux saignements, l'hyperdébit cardiaque et les cholangites dans plusieurs études non randomisées. Il a été utilisé à la dose de 5 mg/kg en intraveineux toutes les 2 semaines, 3 fois, puis dans certaines études, une fois tous les 3 mois pour une durée totale de 12 mois [20, 21]. La rechute après traitement par bevacizumab est observée de 1 mois à 2 ans après la fin du traitement. Le bévacizumab peut être proposé soit chez les patients âgés qui ne sont plus candidats à la greffe hépatique ou soit chez des patients non candidats à la greffe du fait de la sévérité des complications. En cas d'amélioration sous bévacizumab, la greffe pourra être reconsidérée.

Le traitement par bévacizumab ne doit pas retarder une possibilité de transplantation hépatique chez un patient dont l'âge serait proche de la limite fixée par l'équipe de transplantation hépatique.

##### Autres

Les autres traitements tels que la thalidomide n'ont pas été validés spécifiquement chez les patients ayant des MVH.

#### • Embolisation

Le but de l'embolisation hépatique est de réduire le shunt artério-veineux hépatique ou artério-porte en embolisant une des branches de l'artère hépatique. La maladie de Rendu-Osler hépatique est diffuse et ne justifie pas ce traitement. De plus, ce type de traitement est temporaire, palliatif et comporte un risque de complication grave à type de nécrose hépatique ou biliaire. Il n'est donc pas recommandé. ■

#### Recommandations

- Évoquer le diagnostic de télangiectasie hémorragique héréditaire en présence de malformations vasculaires hépatiques diffuses (A).
- Chercher des malformations vasculaires hépatiques en cas de télangiectasie hémorragique héréditaire (A).
- L'échographie-doppler est l'examen de première intention pour le diagnostic de malformations vasculaires hépatiques. Le scanner 4 temps est une autre option (A).

- Faire une échographie cardiaque avec mesure de l'index cardiaque chez les patients avec atteinte hépatique au moment du diagnostic et pour le suivi (B).
- La biopsie hépatique n'est pas nécessaire au diagnostic de télangiectasie hémorragique héréditaire (A).
- L'hyperplasie nodulaire focale doit être évoquée devant des lésions nodulaires hépatiques et son diagnostic est radiologique (B).
- La prise en charge et en particulier les traitements invasifs doivent être discutés dans un centre de compétence en concertation pluridisciplinaire (B).
- L'embolisation artérielle hépatique n'est pas recommandée en raison du risque de majoration de l'ischémie des voies biliaires (B).
- La transplantation hépatique doit être discutée dans les formes résistant aux traitements médicaux bien menés (insuffisance cardiaque à débit élevé, HTP sévère, cholangite ischémique) (B).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

### Références

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjedsen AD, Planchu. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000 ; 90 : 66-7.
2. Gkatzis K, Thalgott J, Dos-Santos-Luis D, Martin S, Lamandé N, Carette MF, et al. Interaction between ALK1 signaling and Connexin 40 in the development of arteriovenous malformations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 707-17.
3. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geithoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 73-87.
4. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, et al. Identifying the presence of clinically hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol* 2014 ; 61 : 124-31.
5. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia : data from French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007 ; 9:14-22.
6. Buscarini E, Leandro G, Conte D, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 2166-78.
7. Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia : multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004 ; 230 : 250-9.
8. Coremans L, Van den Bossche B, Colle I. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia or Rendu Osler Weber syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2015 ; 78 : 319-26.
9. Geithoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 2015 ; 171 : 443-52.
10. Ginon I, Decullier E, Finet G, Cordier JF, Marion D, Saurin JC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver vascular malformation and cardiac consequences. *Eur J Intern Med* 2013 ; 24 : e35-e39.
11. Garcia-Tsao G, Korzenick JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 931-6.
12. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver*. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 179-202
13. Buscarini E, Gebel M, Ocran K, et al. Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008 ; 34 : 718-25.
14. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – results of extending screening. *Ultraschall Med* 2004 ; 25 : 348-55.
15. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004 ; 30 : 1089-97.
16. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 499-507.
17. Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *W J Clin Cas* 2015 ; 3 : 330-7.
18. Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia : report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006 ; 244 : 854-62.

19. Felli E, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Oncioiu C, Bachellier P. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia : a systematic review. *HPB* 2017 ; 19 : 567-572.
20. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012 ; 307 : 948-55.
21. Vlachou PA, Colak E, Koculym A, Kirpalani A, Kim TK, Hirschfield GM, Faughnan ME. Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 186-189.

- **Centre de référence des maladies vasculaires du foie – site coordonnateur**

**APHP - Hôpital Beaujon : centre de référence des maladies vasculaires du foie**

Service d'hépatologie - 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 CLICHY CEDEX  
Secrétariat : Mme De Brémand - 01 40 87 55 97 - valerie.debremand@aphp.fr  
Infirmière coordinatrice : Mme Anaïs Guinet - 01 40 87 51 60  
Email : crmvf.foie.bjn@aphp.fr  
Coordonnateur : Dr Aurélie Plessier

- **Centre de référence - site constitutif**

**Centre d'hépatologie pédiatrique**

**APHP – Hôpital Bicêtre**

Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques,  
78 rue du Général Leclerc, 94270 LE KREMLIN BICETRE  
Tél : 01 45 21 37 90  
Coordonnateur : Pr Emmanuel Gonzales

- **Centres de compétence des maladies vasculaires du foie**

**Centre d'hépatologie pédiatrique**

**APHP - Hôpital Necker-Enfants malades**

Unité fonctionnelle d'hépatologie pédiatrique, Service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques  
149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15  
Tél : 01 44 49 25 88  
Responsable: Pr Dominique Debray

**Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte**

**Caen**

Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

**Hépatologie adulte**

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre  
Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition  
Avenue de la côte de nacre 14033 CAEN cedex 9  
Tél : 02 31 06 45 44  
Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

**Hépatologie pédiatrique**

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre  
Service Pédiatrie médicale  
Avenue de la côte de nacre 14033 CAEN cedex 9  
Tél : 02 31 27 25 94  
Responsable : Dr Claire Dupont

**Lyon**

Responsable : Pr Jérôme Dumortier

**Hépatologie adulte**

Hôpital Edouard Herriot  
Service d'hépatologie gastro-entérologie  
5 Place d'Arsonval, 69003 LYON  
Tél : 04 72 11 01 46  
Responsable: Pr Jérôme Dumortier

**Hépatologie pédiatrique**

Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant  
Service Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques,  
59 Boulevard Pinel, 69677 BRON cedex  
Tél : 04 27 85 59 78  
Responsable : Pr Alain Lachaux

**Rennes**

Responsable : Dr Pauline Houssel-Debry

**Hépatologie adulte**

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou  
Service des maladies du foie  
2 rue Henri le Guilloux 35033 RENNES cedex 9  
Tél : 02 99 28 43 21  
Responsable : Dr Pauline Houssel-Debry

**Hépatologie pédiatrique**

CHU Rennes - Hôpital Sud  
Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent,  
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 RENNES  
Tél : 02 99 26 67 33  
Responsable : Dr Alain Dabadie

**Rouen**

Responsable : Dr Odile Gorla

**Hépatologie adulte**

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle  
Service d'hépatogastro-entérologie  
1 rue de Germont 76031 ROUEN cedex  
Tél : 02 32 88 82 60  
Responsable : Dr Odile Gorla

**Hépatologie pédiatrique**

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle  
Service de Gastroentérologie pédiatrique  
1 rue de Germont 76031 ROUEN cedex  
Tél : 02 32 88 06 18  
Responsable : Dr Clémentine Dumant

**Toulouse**

Responsable : Pr Christophe Bureau

**Hépatologie adulte**

CHU Toulouse – Hôpital Purpan  
Service de gastro-entérologie et hépatologie  
Place du Docteur Baylac, TSA 40031 - 31059  
TOULOUSE cedex  
Tél : 05 61 77 22 63  
Responsable : Pr Christophe Bureau

**Hépatologie pédiatrique**

CHU Toulouse - Hôpital des enfants  
Service Hépatologie Gastroentérologie et nutrition  
pédiatriques, 330 Avenue de Grande Bretagne, 31059  
TOULOUSE cedex  
Tél : 05 34 55 85 66  
Responsable : Dr Pierre Broué

**Centres d'hépatologie adulte**

**CHU Amiens – Hôpital Nord**

Service d'hépatogastroentérologie  
1 place Victor Pauchet 80054 AMIENS cedex 1  
Tél : 03 22 08 80 00  
Responsable : Pr Eric Nguyen-Khac

**CHU Angers**

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive  
4 rue Larrey 49933 ANGERS cedex 9  
Tél : 02 41 35 31 41  
Responsable : Dr Frédéric Oberti

**CHU Besançon – Hôpital Jean Minjot**

Service d'hépatologie  
3 Boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON  
Tél : 03 81 66 80 20  
Responsable : Dr Jean-Paul Cervoni

**CHU Bordeaux – Hôpital Haut-Lévêque**

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive  
Avenue Magellan 33600 PESSAC  
Tél : 05 57 65 64 39  
Responsable : Pr Victor de Lédinghen

**CHU Brest**

Service d'hépatologie gastro-entérologie  
Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST Cedex  
Tél : 02 98 34 71 52  
Responsable : Pr Jean-Baptiste Nousbaum



**CHU Clermont-Ferrand – CHU Estaing**

Service de médecine digestive et hépato-biliaire  
1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1  
Tél : 04 73 75 07 50  
Responsable : Pr Armand Abergel

---

**APHP – Hôpital Henri Mondor**

Service d'hépatologie  
51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 CRETEIL cedex  
Tél : 01 49 81 23 57  
Responsable : Pr Ariane Mallat

---

**CHU Dijon – Hôpital du Bocage**

Service d'hépatogastro-entérologie  
14 rue Paul Gaffarel, 21079 DIJON  
Tél : 03 80 29 37 50  
Responsable : Dr Anne Minello

---

**CHU Grenoble – Hôpital Albert Michallon**

Service d'hépatogastroentérologie  
Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche  
Adresse postale : CHU Grenoble Alpes CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9  
Tél : 04 76 76 54 50  
Responsable : Pr Vincent Leroy

---

**CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez**

Service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition  
Rue Michel Polonovski 59037 LILLE Cedex  
Tél : 03 20 44 61 26  
Responsable : Dr Sébastien Dharancy

---

**CHU Limoges – Hôpital Dupuytren**

Service d'hépatogastroentérologie et nutrition  
2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES cedex  
Tél : 05 55 05 66 32  
Responsable : Dr Marilyn Debette Gratien

---

**CHU Marseille – Hôpital de la Timone**

Service d'hépatogastro-entérologie  
264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE cedex 5  
Tél : 04 91 38 89 04  
Responsable : Pr Danièle Botta-Fridlund

---

**CHRU Montpellier – Hôpital Saint-Eloi**

Service hépatogastro-entérologie  
80 avenue Augustin Fliche 34090 MONTPELLIER cedex  
Tél : 04 67 33 70 61  
Responsable : Pr Georges-Philippe Pageaux

---

**CHU Nantes - Hôtel Dieu**

Service hépatogastro-entérologie, cancérologie digestive  
et assistance nutritionnelle  
1 Place Alexis-Ricordeau, 44093 NANTES cedex 1  
Tél : 02 40 08 31 51  
Responsable : Dr Isabelle Archambeaud

---

**CHU Nice – Hôpital de l'Archet**

Service d'hépatologie  
151, route de Saint Antoine de Ginestière, CS 23079 - 06202 NICE cedex 2  
Tél : 04 92 03 66 00  
Responsable : Dr Rodolphe Anty

---

**CHR Orléans – Nouvel hôpital d'Orléans**

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive  
14, avenue de l'hôpital, 45067 ORLEANS  
Tél : 02 38 51 47 04  
Responsable : Dr Pascal Potier

---

**APHP – Hôpital Cochin**

Service d'hépatologie  
27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 PARIS cedex 14  
Tél : 01 58 41 42 43  
Responsable : Pr Philippe Sogni

---

**APHP – Hôpital La Pitié Salpêtrière**

Service d'hépatogastro-entérologie  
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS  
Tél : 01 42 17 76 22  
Responsable : Pr Dominique Thabut et Dr Marika Rudler

---

**APHP – Hôpital Saint-Louis**

Centre d'Investigations Cliniques  
1 avenue Claude Vellefaux, 75475 PARIS cedex 10  
Tél : 01 42 49 91 40  
Responsable : Pr Jean-Jacques Kiladjian

---

**CHU Poitiers – Hôpital de la Milétrie**

Service d'hépatogastro-entérologie et assistance nutritive  
2 rue de la Milétrie CS 90577 - 86021 POITIERS cedex  
Tél : 05 49 44 44 38  
Responsable : Pr Christine Silvain

---

**CHU Reims – Hôpital Robert Debré**

Service gastro-entérologie et hépatologie  
Avenue du Général Koening 51092 REIMS Cedex  
Tél : 03 26 78 71 70  
Responsable : Dr Alexandra Heurgué

---

**CHRU Strasbourg – Hôpital Civil**

Service d'hépatologie  
1 place de l'hôpital BP 426 67091 STRASBOURG cedex  
Tél : 03 88 11 67 68  
Responsable : Pr François Habersetzer

---

**Centre hospitalier de Polynésie française**

Service de gastro entérologie  
Avenue Charles de Gaulles, 98713 TAHITI, POLYNESIE FRANCAISE  
Adresse postale : Centre hospitalier de Polynésie française BP 1640 PAPEETE -  
98 713 TAHITI - POLYNESIE FRANCAISE  
Tél : +689 40 48 62 95  
Responsable : Dr Bertrand Condat

---

**CHRU Tours**

Service hépatogastro-onco-entérologie  
2 boulevard Tonnelé 37032 TOURS cedex  
Tél : 02 47 47 59 00  
Responsable : Dr Hélène Barraud

---

**APHP – Hôpital universitaire Paul Brousse**

Centre hépato-biliaire  
12, avenue Paul-Vaillant-Couturier B.P. 200 94804  
VILLEJUIF Cedex  
Tél : 01 45 59 33 36  
Responsable : Dr Audrey Coilly

---

**• Associations de patients****Association des Malades des Vaisseaux du Foie (AMVF)**

Courrier : Hôpital Beaujon - Service d'Hépatologie  
100 boulevard du Général Leclerc 92118 CLICHY cedex  
Mail : contact@amvf.asso.fr  
Président : M. Stéphane Coutin

---

**Association Maladies Foie Enfants (AMFE)**

27, rue Edgar Quinet 92240 MALAKOFF  
Mail : contact@amfe.fr  
Présidente : Mme Camille Théron-Charles

---

**Fédération Nationale des Malades et Transplantés Hépatiques (Transhepat)**

6 rue de l'Aubrac - 75012 PARIS  
Mail : transhepat@aol.com  
Président : M. André Le Tutour

---

## Recommandations AFEF 2018 Maladies vasculaires du foie

Déclaration des liens d'intérêts des auteurs et des relecteurs.

Ce travail a été co-coordonné par le Pr Christophe BUREAU, Centre de compétence des maladies vasculaires du foie (CHU de Toulouse) et le Dr Aurélie PLESSIER, Centre de référence des maladies vasculaires du foie (Hôpital Beaujon, Clichy).

- C. Bureau : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- E. Buscarini : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- I. Colle : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.
- S. Dupuis Girod : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Dutheil : Présidente puis chargée des relations extérieures de l'Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF). Aucune rémunération. Participation à l'étude RIPORT : financement de l'étude et information à ses adhérents.
- S. Hillaire : essais cliniques en qualité d'investigateur principal : CHILDBNOX (APHP), NORFLOCIR (APHP), OPALE (laboratoire AbbVie).
- A. Plessier : investigateur principal d'un essai clinique en cours avec le xarelto dans la thrombose porte chronique (financement institutionnel PHRC). Invitation à la Journée maladies rares de Toulouse (laboratoire Intercept), novembre 2018 sur les recommandations des maladies vasculaires du foie. Invitation Webcast maladies vasculaires du foie (laboratoire Alexion), octobre 2018.
- C. Silvain : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- T. Thévenot : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Valla : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.