PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

2020

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du
Dr Laurent SAVALE

Centre de Référence
de l'hypertension pulmonaire

(PulmoTension)

Sommaire

Liste des abréviations *4*

Synthèse à destination du médecin traitant *5*

1 Introduction *7*

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins *8*

3 Diagnostic et évaluation initiale *8*

3.1 Objectif **8**

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) **8**

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic **9**

► Signes cliniques d'HTP 9

► Dépistage d'une HTP par échographie cardiaque 9

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel **10**

► Diagnostic d'HTP 10

► Bilan étiologique 11

3.5 Évaluation initiale du pronostic **12**

3.6 Annonce du diagnostic et informations au patient **13**

3.7 Conseil génétique **14**

► Études génétiques 14

► Conseil génétique dans l'HTAP 14

4 Prise en charge thérapeutique *15*

4.1 Objectifs **15**

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) **15**

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) **15**

4.3.1 Mesures générales 16

► Hygiène de vie et activité professionnelle 16

► Activité physique 16

► Voyages 16

► Anesthésie 16

► Grossesse 16

► Contraception 17

► Vaccination 17

4.3.2 Traitements non spécifiques 17

► Anticoagulation 17

► Diurétiques 17

► Oxygénothérapie 18

4.3.3 Traitement vasodilatateur (inhibiteurs calciques) 18

4.3.4 Traitements ciblés de l'HTAP 18

► Dérivés de la prostacycline (PGI_2) : 19

► Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (iPDE-5) 20

► Traitements combinés 21

4.3.5 Stratégies thérapeutiques (cf annexe 4) 21

4.3.6 Spécificités diagnostiques et thérapeutiques en fonction du type d'HTAP 21

► Les HTAP liées à la prise de médicaments ou toxiques 21

► Les HTAP héritables 22

► Les connectivites 22

► L'hypertension artérielle pulmonaire associée au VIH 22
► L'hypertension portopulmonaire 23
► L'HTAP associée aux cardiopathies congénitales 23
► HTAP avec signes manifestes d'atteinte veinulaire/capillaire (ou maladie veino-occlusive pulmonaire) 24
► Sujets âgés 24
► Hypertensions artérielles pulmonaires de l'enfant 25

4.4 Éducation thérapeutique 25

4.5 Recours aux associations de patients 26

5 Suivi 26

5.1 Objectifs 26

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 26

5.3 Rythme et contenu des visites de suivi 27

5.3.1 Rythme des visites 27
5.3.2 Contenu des visites 27
► À chaque visite : 27
► Première évaluation après l'introduction d'un traitement ciblé de l'HTAP 27
► Suivi au long cours 27

5.4 Objectifs thérapeutiques et ajustements thérapeutiques 28

5.5 La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire 28

5.6 Prise en charge des événements pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie 29

5.6.1 La décompensation cardiaque droite aiguë 29
5.6.2 Les troubles du rythme cardiaque 30
5.6.3 L'hémoptysie 30
5.6.4 Complications spécifiques liées au mode d'administration de l'époprostenol intra-veineux 31
5.6.5 Complications mécaniques 31

6 Annexe 32

6.1 Annexe 1. Classification des hypertensions pulmonaires 32

6.2 Annexe 2. Classe fonctionnelle NYHA adaptée à l'HTP 33

6.3 Annexe 3. Algorithme diagnostique 34

6.4 Annexe 4. Algorithme de prise en charge 35

6.5 Annexe 5. Annuaire du centre de référence coordonnateur, site constitutif et centres de compétence 36

6.6 Annexe 6. Liste des participants 64

7 Références bibliographiques 65

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARE	Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
CF	Classe fonctionnelle
EFR	Épreuves fonctionnelles respiratoires
ET	Éducation thérapeutique
ET-1	Endothéline-1
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
HTAPi	Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique
HTP	Hypertension pulmonaire
IC	Index cardiaque
IPDE-5	Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5
MVO	Maladie veino-occlusive pulmonaire
NO	Monoxyde d'azote
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POD	Pression dans l'oreillette droite
RVP	Résistances vasculaires pulmonaires
TBP	Transplantation bipulmonaire
TCP	Transplantation cardiopulmonaire
TM6'	Test de marche de 6 minutes
UW	Unité Wood
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VIT	Vitesse d'insuffisance tricuspide

Synthèse à destination du médecin traitant

- L'hypertension pulmonaire (HTP) est un terme générique qui regroupe un ensemble de pathologies cardio-pulmonaires caractérisées par une élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) qui peut entraîner à terme une défaillance cardiaque droite. La classification clinique internationale des HTP permet de regrouper ces pathologies en fonction de leurs caractéristiques physiopathologiques, leur présentation clinique et leur prise en charge **(annexe 1)**.

- Le groupe 1 [hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP)] regroupe les maladies caractérisées par un intense remodelage des artères pulmonaires de petit calibre. L'HTAP peut être : 1) idiopathique en l'absence de facteurs de risque connus ou associés ; 2) héritable ; 3) associée à diverses maladies (connectivites, cardiopathies congénitales, hypertension portale, infection par le virus de l'immunodéficience humaine …) ; 4) ou associée à l'utilisation de toxiques ou de certains médicaments (anorexigènes, dasatinib, ...).

- L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint **d'HTAP (groupe 1 de la classification)**.

- Les signes cliniques d'HTAP sont peu spécifiques et traduisent essentiellement les conséquences de l'augmentation des RVP sur la fonction ventriculaire droite : asthénie, dyspnée d'effort inexpliquée (au terme d'un bilan standard), associée ou non à des lipothymies et/ou à des signes congestifs (œdèmes des membres inférieurs, reflux hépatojugulaires, hépatalgie, anasarque..).

- Les circonstances de diagnostic de la maladie sont soit l'exploration d'une dyspnée inexpliquée, une syncope et/ou de signes d'insuffisance cardiaque droite, soit un dépistage systématique chez un patient à risque de développer la maladie.

- L'échographie cardiaque est l'examen de référence pour dépister l'HTP mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Elle établit une probabilité faible, intermédiaire ou élevée d'HTP.

- Le diagnostic doit être confirmé par un cathétérisme cardiaque droit

- Le bilan initial, l'annonce diagnostique et la prise en charge globale de la maladie doivent être réalisés dans le centre de référence ou un centre de compétence (27 centres sur le territoire national, cf. **annexe 5**).

- L'évaluation de la sévérité de la maladie repose sur l'analyse de données cliniques, fonctionnelles (étiologie – classe étiologique, classe fonctionnelle de la NYHA, test de marche de 6 minutes), biologiques (BNP ou NT-proBNP) et hémodynamiques qui guideront également le choix thérapeutique.

- Les traitements ciblés de l'HTAP n'ont été étudiés et ne sont indiqués qu'en cas de pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) $\geq$ 25 mmHg, de pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) $\leq$ 15 mmHg et de résistances vasculaires pulmonaires (RVP) $\geq$ 3 unités Wood.

- L'initiation et le renouvellement des traitements spécifiques de l'HTAP doivent être systématiquement assurés par le centre de référence ou un centre de compétence.

- Cette maladie reste une affection grave. En effet, malgré les progrès thérapeutiques récents, il n'existe pas de traitement curatif. L'efficacité des thérapeutiques instaurées doit donc être évaluée dans le centre de référence ou dans un centre de compétence au minimum une fois par an.

Le rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient suivi pour une HTAP est essentiel pour :

- surveiller la tolérance (clinique et biologique) des traitements initiés.
- détecter les signes cliniques ou biologiques d'aggravation de la maladie devant motiver une prise de contact rapide avec le centre de référence ou de compétence : syncopes, aggravation persistante de la dyspnée, aggravation des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, insuffisance rénale.
- équilibrer les traitements anticoagulants et autres traitements symptomatiques.
- évaluer régulièrement l'impact psychologique, social et familial de la maladie sur le patient.
- assurer le renouvellement du protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Contacts et liens utiles

- **Centre de Référence de l'hypertension pulmonaire**
  CHU Bicêtre
  78 rue du Général Leclerc
  94 275 Le Kremlin Bicêtre
  Tel : 01 45 21 79 72

- **Réseau HTAP**
  www.reseau-htap.fr

- **Association de patients HTaPFrance**
  L'association « HTaPFrance », fondée en 1996, est **une association française nationale :**
  - d'aide aux **patients** souffrant d'hypertension pulmonaire (HTP), et plus particulièrement d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et d'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC), maladies graves, évolutives et invalidantes, sources de lourds handicaps,
  - d'aide et de soutien aux **familles** et aux **proches** de ces patients,
  - d'aide à l'**amélioration** des **conditions** de la **vie** quotidienne avec cette maladie.

  http://www.htapfrance.com

- **RespiFiL** :
  RespiFIL est depuis 2014 la filière de santé pour les maladies respiratoires rares. Elle est financée et pilotée par le Ministère des Solidarités et de la Santé.
  https://www.respifil.fr/

- **France Assos Santé**
  L'organisation de référence pour représenter les patients et les usagers du système de santé, et défendre leurs intérêts
  https://www.france-assos-sante.org/

- **Vivre avec une maladie rare : infographie**
  Cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de **10 grandes thématiques** :
  - être soigné à l'hôpital / en ville
  - vivre avec son handicap
  - poursuivre sa scolarité
  - mener sa vie professionnelle
  - connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
  - se déplacer en transports
  - évoluer au quotidien
  - accompagner un malade comme aidant
  - s'informer : où s'adresser ?

  http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/

1 Introduction

L'hypertension pulmonaire (HTP) précapillaire regroupe un ensemble de pathologies cardio-pulmonaires caractérisées par une élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) pouvant aboutir à une défaillance cardiaque droite. La classification clinique internationale des HTP permet de regrouper ces pathologies en fonction de leurs caractéristiques physiopathologiques, leur présentation clinique et leur prise en charge (**annexe 1**).
Le groupe 1 [hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP)] regroupe les maladies caractérisées par un intense remodelage des artères pulmonaires de petit calibre lié à une prolifération des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. L'HTAP peut être : 1) idiopathique en l'absence de facteurs de risque connus ou associés ; 2) héritable (liée à des mutations du gène *BMPR2* ou à des mutations d'autres gènes); 3) associée à diverses maladies (connectivites et particulièrement la sclérodermie systémique, cardiopathies congénitales, hypertension portale, infection par le virus de l'immunodéficience humaine …); 4) ou associée à l'utilisation de toxiques ou de certains médicaments (anorexigènes, dasatinib ...).
Les autres formes d'hypertension pulmonaire précapillaire regroupent les HTP associées à une maladie respiratoire (groupe 3), les HTP thromboemboliques chroniques (groupe 4) et les HTP multifactorielles (groupe 5). Le groupe 2 concerne, quant à lui, les HTP postcapillaires (PAPO > 15 mmHg) liées aux cardiopathies gauches.

Le registre français de l'HTP a été débuté en 2003. Plus de 12 000 patients sont désormais renseignés dans ce registre, toutes causes confondues. Malgré les limites inhérentes à sa nature observationnelle et non contrôlée, le registre français de l'HTP est un outil fondamental qui a largement contribué à mieux appréhender l'épidémiologie de cette affection vasculaire pulmonaire ainsi que l'impact des nouvelles thérapeutiques sur le pronostic des patients. La prévalence minimale de l'HTAP en France est de 15 à 50 cas par million d'habitants et celle de l'HTAP idiopathique de 5 cas par million avec d'importantes disparités régionales. La moyenne d'âge des patients est de l'ordre de 55 ans, avec une proportion croissante de patients de plus de 70 ans, ce qui souligne la possibilité de développer une HTAP à n'importe quel âge. L'incidence et la prévalence de l'HTAP peuvent être très significativement augmentées dans des populations à risque de développer la maladie justifiant pour certaines d'entre elles une démarche systématique de dépistage.

Différentes circonstances peuvent aboutir au diagnostic d'HTAP :

- Exploration d'une dyspnée d'effort, présente chez plus de 95 % des patients souffrant d'HTAP, associée ou non à des signes d'insuffisance cardiaque droite (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatalgie, œdèmes des membres inférieurs), des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou syncopes à l'effort.
- Dépistage systématique par une échographie cardiaque dans des populations à risque de développer une HTAP (sclérodermie systémique, parents du premier degré d'un patient atteint d'une HTAP familiale, individu porteur d'une mutation sur un des gènes de prédisposition à l'HTAP, cardiopathies congénitales, hypertension portale au moment du bilan pré greffe hépatique).

Le diagnostic est confirmé par le cathétérisme cardiaque droit qui doit être réalisé dans tous les cas avant de définir une stratégie thérapeutique spécifique.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

- L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint **d'HTAP (groupe 1 de la classification)**.
- La prise en charge de l'HTP thromboembolique chronique (groupe 4) fera l'objet d'un PNDS spécifique.
- Les HTP du groupe 2 (postcapillaire), du groupe 3 (associée à une pathologie respiratoire) et du groupe 5 (de mécanismes multifactoriels ou incertains) sont inclus dans la démarche diagnostique mais leur prise en charge n'est pas détaillée dans ce PNDS.

Le PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'HTAP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).
Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du réseau français HTAP (www.reseau-htap.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectif

Les objectifs du diagnostic et de l'évaluation initiale d'une HTP sont de :
- détecter l'HTAP et confirmer son diagnostic par cathétérisme cardiaque droit
- éliminer les autres causes d'HTP précapillaire (groupes 3, 4 et 5 de la classification)
- identifier une éventuelle cause à cette HTAP
- évaluer la sévérité de la maladie sur la combinaison de critères cliniques et paracliniques.
- évaluer les conséquences psychologiques et socioprofessionnelles ou scolaires de la maladie.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, et doivent être effectuées par le centre de référence national ou au sein d'un des centres de compétence régionaux, dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle, d'une hospitalisation de jour et/ou lors de consultations.

Ils font intervenir les professionnels suivants :

- Spécialiste de l'hypertension artérielle pulmonaire (pneumologue, cardiologue, cardiopédiatre, interniste).
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du type d'HTAP (chirurgien thoracique, radiologue, spécialistes d'organe, physiologiste, psychiatre)
- Le médecin généraliste.
- L'infirmier(ère) référent(e) au sein du centre.
- Un kinésithérapeute
- Un(e) Diététicien(ne) pour une information sur les régimes à suivre (hyposodé, etc).
- Un (une) Psychologue
- Un travailleur social.
- Un ou une pharmacien(ne).

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

► Signes cliniques d'HTP

Les signes cliniques de l'HTP sont peu spécifiques et traduisent essentiellement les conséquences de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires sur la fonction ventriculaire droite.
Les manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque droite sont représentées par un large éventail de symptômes très hétérogènes en termes de sévérité :

- La dyspnée, la fatigabilité à l'effort et la syncope témoignent d'une altération de la réserve systolique du ventricule droit voire d'une altération du débit cardiaque. La dyspnée d'effort est le symptôme le plus fréquent (95 % des cas) ; elle est le plus souvent sévère au moment du diagnostic (75 % des patients sont en classe fonctionnelle III ou IV de la classification NYHA au diagnostic). La classification NYHA adaptée à l'HTP est détaillée dans l'**annexe 2**.
- La dysfonction diastolique du ventricule droit favorise l'apparition de signes congestifs qui peuvent être plus ou moins importants (reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, ascite, état d'anasarque).
- À l'auscultation cardiaque, on retrouve habituellement un éclat de B2 au foyer pulmonaire, éventuellement un galop droit au foyer xiphoïdien.
- Enfin, l'altération de la fonction ventriculaire droite associée à une dilatation parfois majeure des cavités droites peut favoriser la survenue de troubles du rythme cardiaques à l'origine de palpitations et /ou de signes ischémiques du ventricule droit à l'origine de douleurs thoraciques.

Dans certaines populations à risque, la prévalence de la maladie peut justifier un dépistage systématique à intervalle régulier même en l'absence de symptôme clinique évocateur (sclérodermie systémique, parents du premier degré d'un patient atteint d'une HTAP familiale, individu porteur d'une mutation sur un des gènes de prédisposition à l'HTAP, cardiopathies congénitales, hypertension portale au moment du bilan pré-greffe hépatique)

► Dépistage d'une HTP par échographie cardiaque

- En cas de suspicion clinique d'HTAP ou dans un contexte de dépistage systématique dans les populations à risque, l'échographie cardiaque transthoracique (ETT), couplée au doppler est l'examen de référence pour détecter la maladie.
- Elle permet l'évaluation au doppler de la vitesse maximale de la fuite tricuspidienne ($Vmax_{IT}$) ainsi que l'analyse fonctionnelle et morphologique du cœur droit, de la veine cave inférieure et de l'artère pulmonaire.
- En fonction de la valeur de la $Vmax_{IT}$ et de la présence ou non de signes indirects d'HTP, est estimée la probabilité échographique d'hypertension pulmonaire (faible, intermédiaire ou haute) **(cf tableau I)**.

Tableau I : Probabilité échographique d'hypertension pulmonaire (selon les recommandations ERS/ESC)

Vitesse maximale de le fuite tricuspide (m/s)	Présence de signes indirects évocateurs d'HTP*	Probabilité échographique d'HTP
≤ 2,8 ou non mesurable	Non	faible
≤ 2,8 ou non mesurable	Oui	intermédiaire
2,9 - 3,4	Non	intermédiaire
2,9 - 3,4	Oui	élevée
> 3,4	non nécessaire	élevée

* rapport de diamètre VD/VG > 1, index d'excentricité du VG > 1,1, diamètre de l'artère pulmonaire > 25 mm, surface de l'oreillette droite > 18 cm², diamètre de la veine cave inférieure > 21 mm avec collapsus inspiratoire < 50%, vitesse maximale de la fuite pulmonaire en diastole > 2,2 m/s, temps d'accélération pulmonaire < 105 ms.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

► Diagnostic d'HTP

Le diagnostic de certitude d'une HTP repose sur la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit.
Le cathétérisme cardiaque droit est indispensable pour distinguer le caractère pré- et post-capillaire de l'HTP (cf. **tableau II**).

Tableau II : Définitions hémodynamiques des HTP

Définition	Critères hémodynamiques	Groupes de la classification
Hypertension pulmonaire précapillaire	PAPm > 20 mmHg PAPO ≤ 15 mmHg RVP ≥ 3 UW	Groupes 1, 3, 4 et 5
HTP postcapillaire isolée	PAPm > 20 mmHg PAPO > 15 mmHg RVP < 3 UW	Groupes 2 et 5
HTP pré et postcapillaire combinée	PAPm > 20 mmHg PAPO > 15 mmHg RVP ≥ 3 UW	Groupes 2 et 5

La réalisation de cet examen doit être décidée en fonction de plusieurs paramètres :

- le contexte clinique (présence ou non de symptômes et/ou de facteurs de risque ou maladies associées aux HTAP du groupe 1)
- la probabilité échographique d'HTP
- la présence ou non d'une maladie respiratoire ou d'une cardiopathie gauche

En pratique :

- Le cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé si la probabilité échocardiographique d'HTP est élevée ($Vmax_{IT}$ entre 2,9 et 3,4 m/s et présence d'autres signes échographiques évocateurs d'HTP ou $Vmax_{IT}$ > 3,4 m/s).

- Son indication doit être discutée par le centre de référence ou un centre de compétence en fonction du contexte clinique (présence ou non de symptômes et/ou de facteurs de risque ou conditions médicales associées) lorsque la probabilité échocardiographique d'HTP est intermédiaire.

- En cas de suspicion échocardiographique d'HTP, la recherche d'une cardiopathie gauche et/ou d'une pathologie pulmonaire chronique doit être systématique. La présence d'une de ces pathologies orientera vers une HTP du groupe 2 ou du groupe 3 qui sont les étiologies les plus fréquentes. Dans ces situations, la pertinence d'une exploration hémodynamique invasive sera discutée au cas par cas en fonction de la symptomatologie, de la sévérité de la pathologie cardiaque ou pulmonaire associée et de la sévérité de la dysfonction ventriculaire droite sur les paramètres échographiques.

- La valeur normale de la PAPm au repos est de 14±3,3 mmHg.
- Une PAPm >20 mmHg au repos (correspondant à la valeur normale +2DS) est considérée comme anormale et correspond à la définition hémodynamique de l'HTP.
- Une PAPm >20 mmHg associée à une PAPO ≤15 mmHg et des RVP ≥ 3 UW définit une HTP précapillaire.
- Une HTAP est une HTP pré-capillaire correspondant au groupe 1 des HTP selon la classification internationale (cf annexe 1).

En cas d'HTAP idiopathique, héritable ou associée aux anorexigènes, la première évaluation hémodynamique doit être complétée par un test de vasoréactivité au monoxyde d'azote (NO). Celui-ci est considéré comme positif en cas de baisse de la PAPm d'au moins 10 mmHg pour atteindre un niveau inférieur ou égal à 40 mmHg, avec un débit cardiaque normal ou augmenté. Un test de vasoréactivité positif permet de prédire une réponse favorable aux inhibiteurs calciques (environ 7% des HTAP idiopathiques) (cf. Traitement vasodilatateur (inhibiteurs calciques)).

► Bilan étiologique

Le bilan étiologique d'une HTP est une étape essentielle qui va conditionner la prise en charge thérapeutique du patient. Il permet d'éliminer les diagnostics différentiels d'une HTAP et d'en déterminer la cause.
Il repose sur une démarche bien codifiée et systématique. Comme mentionné dans le chapitre précédent, devant des éléments cliniques et/ou échographiques évocateurs d'HTP, la 1ère étape de la démarche diagnostique consiste à rechercher des arguments pour une HTP du groupe 2 ou 3 (causes les plus fréquents d'HTP). Si les examens cardiologiques et pneumologiques éliminent une origine respiratoire ou cardiaque gauche à l'hypertension pulmonaire, la 2ème étape consiste à éliminer une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (groupe 4) par une scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion. La négativité des deux étapes précédentes conduit à la 3ème étape, dont l'objectif est de différencier les HTAP du groupe 1 des HTP du groupe 5, et de déterminer l'étiologie de l'HTAP finalement diagnostiquée.

Le bilan étiologique d'une HTP précapillaire repose donc sur les éléments et examens suivants :
- **L'interrogatoire** du patient recherchera des antécédents familiaux d'HTAP orientant vers une HTAP héritable ou des antécédents personnels connus comme étant des facteurs de risque d'HTAP (exposition à des médicaments ou toxiques ou maladie associée comme une cirrhose, une infection par le VIH, une connectivite…)
- **L'examen clinique** doit rechercher des éléments évocateurs d'une pathologie associée.
- **L'échographie cardiaque** recherche une altération de la fonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique, une pathologie valvulaire ou une cardiopathie congénitale (communication intraauriculaire, communication interventriculaire…).
- **L'IRM cardiaque** peut être utilisée dans les cas de suspicion d'une cardiopathie congénitale si l'échographie cardiaque n'est pas contributive.
- **Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)** associée à une gazométrie artérielle ont pour objectif de rechercher un trouble ventilatoire obstructif et/ou restrictif associé ou non à une hypoxémie permettant de dépister une éventuelle maladie respiratoire associée. Dans l'HTAP, les volumes et débits pulmonaires sont le plus souvent normaux sauf en cas de compression bronchique par une dilatation des artères pulmonaires. En revanche, la DL_{CO} peut être abaissée.

- **La scintigraphie pulmonaire de ventilation /perfusion :** La présence d'au moins un défaut de perfusion non concordant en ventilation doit faire évoquer le diagnostic d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (groupe 4). A l'inverse, une scintigraphie de perfusion normale permet d'exclure ce diagnostic.
- **L'angioscanner thoracique** permet de rechercher d'éventuelles lésions thromboemboliques chroniques, une éventuelle atteinte parenchymateuse (pneumopathie interstitielle diffuse, emphysème) évocatrice d'une HTP du groupe 3, des éléments évocateurs de maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) (épaississement des septa interlobulaires, nodules flous centrolobulaires, adénopathies médiastinales) ou des éléments évocateurs de malformations vasculaires congénitales (retour veineux pulmonaire anormal, canal artériel persistant…)
- **L'échographie hépatique avec doppler du tronc porte** : elle est destinée à rechercher une hypertension portale en cas de suspicion de maladie hépatique. Elle pourra être complétée en fonction du contexte par une endoscopie digestive haute (recherche de varices œsophagiennes) et/ou par la mesure du gradient de pression veineuse hépatique lors du cathétérisme cardiaque droit (un gradient > 5 mmHg suggérant l'existence d'une hypertension portale).
- Les sérologies pour le VIH et les hépatites B et C doivent être systématiquement réalisées.
- La recherche de marqueurs biologiques d'auto/dysimmunité est utile au dépistage d'une éventuelle connectivite associée, parfois méconnue. Elle associe une recherche des facteurs antinucléaires qui sera complétée, s'il existe un titre élevé, par la recherche notamment d'anticorps anti-centromère, anti-SCL-70, anti DNA natifs et anti-RNP.

La démarche diagnostique est schématisée dans l'annexe 3.

3.5 Évaluation initiale du pronostic

L'évaluation pronostique est une étape essentielle dès le diagnostic posé. Elle guide la prise en charge thérapeutique initiale.

L'évaluation de la sévérité de l'HTAP repose sur une combinaison de paramètres cliniques, biologiques, fonctionnels, hémodynamiques ainsi que la capacité à l'exercice et la fonction ventriculaire droite (cf. **tableau III**). L'impact pronostique de chacun de ces paramètres pris individuellement a été étudié prospectivement ou rétrospectivement selon les études.

L'utilisation combinée de ces paramètres au diagnostic permet ainsi de classer les patients en trois niveaux de risque : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé. Il apparait, sur des études récentes menées sur de larges cohortes issues de registres, que les paramètres les plus discriminants en termes de survie sont :
- la classe fonctionnelle NYHA
- la distance parcourue au test de marche de 6 minutes
- l'index cardiaque
- la pression dans l'oreillette droite.
- le BNP ou NT-proBNP

Tableau III : Critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC)

Facteur pronostique (mortalité estimée à 1 an)	**Risque faible (< 5%)**	**Risque intermédiaire (5-10%)**	**Risque élevé (> 10 %)**
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Fréquentes
Classe fonctionnelle NYHA	I-II	III	IV
Distance parcourue lors du TM6	> 440 m	165 à 440 m	< 165 m
Épreuve fonctionnelle à l'exercice (EF-X)	Pic VO_2 > 15 ml/mn/kg (> 65 % de la valeur prédite) Pente V_E/VCO_2 < 36	Pic VO_2 entre 11 et15 ml/mn/kg (35-65 % de la valeur prédite) Pente V_E/VCO_2 entre 36 et 44,9	Pic VO_2 < 11 ml/mn/kg (<35 % de la valeur prédite) Pente $V_E/VCO_2 \geq 45$
BNP ou NT-pro-BNP	< 50 ng/l < 300 ng/l	50 à300 ng/l 300 à1400 ng/l	> 300 ng/ > 1400 ng/l
Echocardiographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm^2 Absence d'épanchement péricardique	Surface OD entre 18 et 26 cm^2 Epanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm^2 Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m^2 SvO_2 > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m^2 SvO_2 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m^2 SvO_2 < 60 %

3.6 Annonce du diagnostic et informations au patient

L'annonce diagnostique doit être réalisée dans le centre de référence ou dans un centre de compétence au terme du bilan initial.
Les acteurs impliqués dans l'annonce diagnostique sont le spécialiste de l'HTAP ainsi que l'infirmier(ère) et le/la psychologue du centre de référence ou compétence.
La ou les consultation(s) d'annonce auront pour objectif :

- d'informer le patient du diagnostic d'HTAP et de son éventuelle étiologie (ou facteur de risque) si celle-ci a été identifiée.
- d'expliquer les mécanismes de sa maladie et le retentissement cardiaque qui en découle.
- d'informer le patient des conséquences de sa maladie sur son mode de vie personnel et professionnel.
- d'informer le patient des choix thérapeutiques en expliquant le rapport bénéfice/risque de chacun des traitements initiés.
- d'expliquer le suivi qui sera mis en place et qui impliquera le centre de référence ou de compétence auquel est rattaché le patient mais également tous les acteurs de santé listés dans le chapitre 3.2 impliquant le médecin traitant.

Les conséquences psychologiques de l'annonce diagnostique sur le patient et éventuellement son entourage seront systématiquement évaluées et aboutiront à une prise en charge adaptée.

3.7 Conseil génétique

► Études génétiques

Une cause génétique est identifiée à l'heure actuelle chez environ 20 % des patients présentant une HTAP sporadique, 85 % des patients ayant une forme familiale d'HTAP, 10 % des patients présentant une MVO sporadique et 100 % des patients présentant une MVO familiale.

- Le terme « héritable » utilisé dans la classification des HTP définit un groupe de patients avec une HTAP ou une MVO transmissible génétiquement, c'est à dire une maladie survenant dans un contexte familial (avec ou sans anomalie génétique identifiée) ou survenant de manière sporadique avec une anomalie identifiée sur un gène de prédisposition.
- La majorité des patients HTAP, pour lesquels une anomalie génétique est identifiée, présentent une anomalie des gènes impliqués dans la voie de signalisation du TGFβ (*BMPR2* en majorité). D'autres gènes peuvent être impliqués dans le développement d'une HTAP héritable, mais sont plus rarement identifiés (cf. **tableau IV**).
- L'ensemble des anomalies génétiques retrouvées sur les gènes de prédisposition à l'HTAP se transmettent sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète. Cette pénétrance a pu être étudiée dans le cadre des mutations *BMPR2*, qui sont de loin les plus fréquentes, et est estimée à 14% chez les hommes et de 42 % chez les femmes.
- Dans le cadre de la MVO, des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *EIF2AK4* sont identifiées dans 100 % des formes familiales de MVO et chez environ 10 % des patients atteints de MVO sporadique. La forme génétique de MVO se transmet sur un mode autosomique récessif avec une pénétrance élevée mais qui reste à apprécier.

Tableau IV : Principaux gènes et protéines actuellement impliqués dans le développement d'une HTAP / MVO, leur mode de transmission et les phénotypes associés.

	Gène	Protéine	Mode de transmission	Phénotype associées
HTAP	*BMPR2*	Récepteur BMPRII	Autosomique dominant	-
	ACVRL1	Récepteur ALK1	Autosomique dominant	Maladie de Rendu-Osler
	ENG	Corécepteur Endogline	Autosomique dominant	Maladie de Rendu-Osler
	Smad9	Protéine cytoplasmique Smad8	Autosomique dominant	-
	BMP9 (GDF2)	Ligand BMP9	Autosomique dominant	Phénotype proche de la Maladie de Rendu-Osler
	KCNK3	Canal potassique KCNK3	Autosomique dominant	-
	CAV1	Protéine de structure des cavéoles : Caveoline1	Autosomique dominant	-
	TBX4	Facteur de transcription TBX4	Autosomique dominant	Syndrome coxo- podo-patellaire
	ATP13A1	P-type ATPase ATP13A3	Autosomique dominant	-
	Sox17	Facteur de transcription Sox17	Autosomique dominant	-
MVO	*EIF2AK4*	Serine/threonine-protein GCN2	Autosomique récessif	-

► Conseil génétique dans l'HTAP

- Il est recommandé de réaliser une consultation de génétique afin d'informer le patient du risque de transmission familiale et de la possibilité d'effectuer une recherche de mutation sur les gènes prédisposant à l'HTAP (dans sa forme idiopathique, familiale, associée à la prise d'anorexigène et en cas de MVO).
- Lors de la première consultation, l'arbre généalogique de la famille est réalisé et les patients sont informés :
  - du risque d'être porteur d'une forme génétique de la maladie
  - du mode de transmission des formes génétiques d'HTAP/MVO, à savoir autosomique dominant à pénétrance incomplète pour l'HTAP, et autosomique récessif pour la MVO.
  - du risque de récurrence dans la famille.
- Le patient, s'il accepte de faire les analyses génétiques, signera un consentement éclairé, et sera alors effectué un prélèvement sanguin pour la réalisation des tests génétiques.

- L'analyse doit être réalisée par un laboratoire de génétique spécialisé, et la mise en évidence d'une anomalie génétique doit toujours s'accompagner, pour le patient et sa famille, d'une nouvelle consultation de conseil génétique.

Si le patient est porteur d'une anomalie génétique en rapport avec son HTAP/MVO, et une fois informé, l'information de la parentèle est, depuis le décret n°2013-527 du 20 juin 2013, une obligation légale. Le patient est donc tenu de diffuser l'information à sa famille. Les sujets à informer et la nature du risque les concernant sont précisés par le généticien et/ou le conseiller en génétique. Le patient est invité à proposer une consultation de génétique pour la parentèle. Cette information concerne particulièrement l'ensemble des familles de patients atteints d'HTAP héritable (mode de transmission autosomique dominant), et les fratries de patients atteints de MVO héritable (transmission autosomique récessive) et/ou l'ensemble de la famille en présence de consanguinité.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Si l'objectif principal des thérapeutiques est l'amélioration de la survie, il est nécessaire de prendre en compte de nombreux objectifs secondaires tels que :

- le ralentissement de la progression de la maladie
- l'amélioration de la qualité de vie
- l'amélioration des symptômes et de la capacité à l'effort.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale s'effectue par l'équipe spécialisée du centre de référence ou d'un centre de compétence (pneumologue, cardiologue, interniste).
Les praticiens spécialisés dans la prise en charge de la maladie associée peuvent intervenir ainsi que d'autres spécialistes tels que les gynéco-obstétriciens et les psychiatres.
Certains patients peuvent relever d'une prise en charge chirurgicale spécialisée (transplantation cardio-pulmonaire ou pulmonaire en particulier).
Enfin, des professionnels de proximité sont nécessairement associés aux professionnels des centres référents : médecin généraliste, pneumologue ou cardiologue libéral, infirmier(ère), kinésithérapeute, pharmacien, travailleur social, sociétés prestataires de soins.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.
Il est rappelé que :

- *la prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :*
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
  - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance
  - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- *l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée.*

4.3.1 Mesures générales

► Hygiène de vie et activité professionnelle

- Une attention particulière doit être portée sur les règles d'hygiène incluant l'éviction du tabac et de l'alcool ou de toute autre conduite addictive.
- Pour des raisons socio-économiques, mais également pour des raisons psychologiques et médicales, il convient que les malades soient insérés le plus possible dans la société et la vie professionnelle à chaque âge de la vie.
- Il conviendra pour le malade ou sa famille de faire reconnaître le handicap auprès de la MDPH, et, à chaque étape, de s'adresser aux interlocuteurs clés en les informant sur sa maladie et la façon dont elle est prise en charge.
- Dès la recherche d'emploi, il est conseillé de demander à la MDPH une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH).
- Lorsque la maladie survient au cours de la vie professionnelle, ou s'aggrave à cette période, de façon à remettre en question sa situation, il faut savoir évaluer au cas par cas la possibilité d'aménager un temps partiel thérapeutique ou d'aménager le poste de travail.
- Dans certaines situations, l'activité ne pourra par essence convenir à l'état de santé du malade. L'arrêt de son travail devra dans la mesure du possible être l'un des éléments d'un projet plus global, de réorientation, reconversion, ou arrêt dans le cadre d'un licenciement, d'un départ à la retraite anticipé ou une mise en invalidité.

► Activité physique

La maladie entraîne une limitation importante des capacités à l'exercice. Cependant, pour éviter un déconditionnement physique excessif, il faut encourager la pratique d'une activité physique régulière, telle que la marche, adaptée à l'importance des symptômes. En revanche, les efforts physiques intenses doivent être évités.
Dans le cas d'un déconditionnement musculaire, un programme de réhabilitation supervisé peut être envisagé chez des patients cliniquement stables et sélectionnés par le centre de référence ou un centre de compétence. Le risque de malaise ou syncope à l'effort justifie de réaliser cette réhabilitation dans des centres spécialisés.

► Voyages

Toutes les situations entraînant un risque d'hypoxie doivent être évitées.
Ainsi, l'exposition prolongée à une altitude supérieure à 1 500 m est fortement déconseillée.
Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA et/ou avec une PaO2<60mmHg, les voyages en avion doivent être évités ou être accompagnés d'une oxygénothérapie.

► Anesthésie

La chirurgie programmée et les techniques d'anesthésies loco-régionales doivent être privilégiées dans toutes les circonstances où elles sont réalisables. En effet, les anesthésies générales constituent un facteur de risque de morbi-mortalité importante dans l'HTAP.
Lorsqu'elles ne peuvent pas être évitées, la prise en charge doit être multidisciplinaire impliquant le centre de référence ou un centre de compétence de l'HTAP.

► Grossesse

Elle est formellement contre-indiquée, sauf cas exceptionnel, du fait du risque considérable d'aggravation de la maladie pouvant mettre en jeu la vie de la mère et de l'enfant. Il est par conséquent indispensable d'expliquer l'importance d'une contraception efficace aux patientes en âge de procréer.
En cas de grossesse poursuivie, la prise en charge doit être multidisciplinaire impliquant le centre de référence ou un centre de compétence de l'HTAP, une maternité de niveau 3 et une équipe de chirurgiens thoraciques en cas de défaillance ventriculaire droite en peripartum nécessitant une assistance circulatoire.

► Contraception

- Les dispositifs intra-utérins au cuivre ou au lévonorgestrel représentent un mode de contraception efficace et peuvent être proposés à toutes les patientes y compris aux nullipares. Cependant, leur mise en place peut occasionner dans de rares cas une réaction vaso-vagale pouvant être mal tolérée en cas d'HTAP grave.
- En règle générale, les méthodes hormonales faisant intervenir les estroprogestatifs ne doivent pas être proposées aux patientes souffrant d'HTAP.
- La contraception orale par un progestatif microdosé seul comme le lévonorgestrel ou le désogestrel et l'implant sous-cutané contenant de l'étonogestrel constituent tous deux un mode de contraception efficace et évitent les problèmes potentiels des œstrogènes.
- Les méthodes barrières (préservatifs masculins ou féminins ; spermicides; diaphragme féminin et cape cervicale) sont sans danger mais ont une efficacité contraceptive insuffisante. Ils ne doivent jamais être proposés comme seul mode de contraception.
- Il est important de rappeler que le bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ERA), peut réduire l'efficacité de ces agents contraceptifs hormonaux. Chez ces patientes, il est nécessaire d'utiliser une double contraception associant une méthode barrière et hormonale.

► Vaccination

Il est recommandé de vacciner les patients HTAP contre le pneumocoque et la grippe.
Le programme vaccinal recommandé de l'enfant doit être appliqué chez les enfants ayant une HTAP.

4.3.2 Traitements non spécifiques

► Anticoagulation

L'anticoagulation diminue la mortalité des patients souffrant d'HTAP idiopathique (HTAPi), par la réduction probable des phénomènes de thrombose in situ. Il est donc recommandé de débuter une anticoagulation efficace par antivitamines K (warfarine en première intention) avec un objectif d'INR entre 1,5 et 2,5 chez les patients sans maladie associés (HTAP idiopathique, associée à la prise d'anorexigènes ou héritable). Il n'y a pas de données suffisantes actuellement pour recommander l'utilisation des anticoagulants oraux directs.
En revanche, des observations récentes issues des registres semblent mettre en évidence un rapport bénéfice/risque défavorable de l'utilisation des anticoagulants dans les formes associées d'HTAP notamment à la sclérodermie systémique (sauf en cas d'indications autres que l'HTAP elle-même ou en présence d'un cathéter tunnelisé à demeure utilisé pour l'administration de prostacycline intraveineuse).

► Diurétiques

Le traitement diurétique en association avec le régime hyposodé permet de réduire les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer les symptômes. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids de base, présence d'œdèmes des membres inférieurs) et aux pressions de remplissage droites, mesurées lors des bilans hémodynamiques ou estimées sur des paramètres échocardiographiques (taille de la veine cave inférieure).

► Oxygénothérapie

Elle peut être associée lorsqu'il existe une hypoxémie importante (PaO2 < 60 mmHg) au repos, l'objectif étant principalement symptomatique. Il ne faut pas s'attendre à une normalisation de la SpO2 en cas d'HTAP associé à un shunt droit-gauche par un foramen ovale perméable ou par une cardiopathie congénitale. L'oxygénothérapie de déambulation peut être envisagée si elle apporte un bénéfice symptomatique et qu'elle permet de corriger la désaturation à l'effort.

4.3.3 Traitement vasodilatateur (inhibiteurs calciques)

- Chez certains patients où les phénomènes de vasoconstriction prédominent, les inhibiteurs calciques peuvent apporter un bénéfice clinique. Ces patients sont identifiés comme « répondeurs » au test de vasoréactivité aiguë au monoxyde d'azote (NO) pratiqué au cours du premier cathétérisme cardiaque droit. Ce test n'est indiqué qu'en cas d'HTAP idiopathique, associée à la prise d'anorexigènes ou héritable.
- Ces patients ont un bon pronostic, mais ne représentent que moins de 10% des patients ayant une HTAPi ou associée à la prise d'anorexigènes.
- On définit comme « répondeurs » les patients présentant une baisse de la pression artérielle pulmonaire moyenne d'au moins 10 mmHg pour atteindre un niveau inférieur ou égal à 40 mmHg, avec un débit cardiaque normal ou augmenté au cours de l'inhalation de monoxyde d'azote.
- L'efficacité de l'inhibiteur calcique doit être vérifiée par cathétérisme cardiaque droit avec renouvellement du test de vasoréactivité aigu si besoin.
- La posologie de l'inhibiteur calcique utilisé doit être adapté à la réponse clinique et hémodynamique.
- La posologie d'inhibiteur calcique utilisée dans cette indication précise peut être supérieure à la posologie utilisée dans l'hypertension artérielle systémique.
- Une réponse au long cours aux inhibiteurs calciques est définie par une dyspnée en classe fonctionnelle I ou II de la NYHA associée à une amélioration hémodynamique prolongée (correspondant au moins aux chiffres obtenus au test de vasoréactivité aigue) après au moins un an de traitement sous inhibiteurs calciques
- Ces traitements ne doivent pas être utilisés en cas de négativité du test de vasodilatation aiguë ou dans les formes associées d'HTAP.

L'utilisation hors AMM des inhibiteurs calciques dans cette indication s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, qui doit en informer spécifiquement le patient.

4.3.4 Traitements ciblés de l'HTAP

- **Les traitements ciblés de l'HTAP n'ont été étudiés et ne sont donc indiqués qu'en cas de PAPm ≥ 25 mmHg, de PAPO ≤ 15 mmHg et de RVP ≥ 3UW.**
- La plupart des thérapeutiques ciblées de l'HTAP ont été évaluées dans des études contrôlées, randomisées contre placebo, à court terme (3-4 mois), avec comme critère principal de jugement l'amélioration des capacités à l'effort évaluée par la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. Les études plus récentes ont évalué le délai avant aggravation clinique à plus long terme, suivant ainsi les dernières recommandations internationales.
- La prescription des traitements de l'HTAP pour des indications hors AMM ne peut être réalisée qu'après avis du centre de référence ou d'un centre de compétence. En effet, il revient à ces seuls centres d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces prescriptions médicamenteuses.
- Il est important de préciser que certains patients peuvent recevoir des traitements non cités ici, notamment dans le cadre d'essais cliniques, ou en anticipation de leurs AMM.

► Dérivés de la prostacycline (PGI_2) :

La PGI_2, principal dérivé de l'acide arachidonique, est produite par les cellules endothéliales. Elle entraine une relaxation des cellules musculaires lisses par le biais d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'adenosine monophosphate cyclique (AMPc), et possède également un effet antiprolifèrant.

Epoprosténol

- Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, l'époprosténol administrée par voie intraveineuse a prouvé qu'il apportait une amélioration significative des symptômes, des capacités à l'effort évaluées par le TM6, des paramètres hémodynamiques ainsi qu'une réduction de la mortalité.
- Du fait de sa très courte demi-vie (3 minutes), l'époprosténol ne peut être administré que par voie intraveineuse continue, à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnelisé en position sous-clavière ou jugulaire.
- La mise en route du traitement se fait en milieu hospitalier, après la pose du cathéter.
- La dose optimale n'est pas définie et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique, hémodynamique et de la tolérance.
- Les effets secondaires sont fréquents : douleurs mandibulaires, céphalées, diarrhées, flushes, douleurs des membres inférieurs, nausées et vomissements.
- Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration, la perfusion continue par cathéter pouvant se compliquer de thromboses ou d'infections.
- L'interruption brutale, volontaire ou involontaire du traitement peut se compliquer d'une défaillance ventriculaire droite parfois sévère (cf chapitre 5.6.4).

Analogues stables de la prostacycline

Iloprost inhalé

- Il nécessite l'utilisation d'un nébuliseur produisant des particules en suspension d'un diamètre de 0,5 à 3 µm pour permettre un dépôt alvéolaire satisfaisant.
- La toux et les symptômes liés à la vasodilatation sont les principaux effets secondaires observés.
- Ce médicament n'étant plus commercialisé, il n'est plus initié chez de nouveaux patients en France.

Tréprostinil par voie sous-cutanée continue

- Il est administré à l'aide d'un système de mini-pompe semblable à celle utilisée pour la délivrance de l'insuline.
- L'efficacité à court terme (amélioration de la distance parcourue au TM6) a été montrée chez des patients en classe fonctionnelle II, III, IV de la NYHA.
- Cependant, les effets secondaires locaux sont fréquents (douleurs et réactions inflammatoires au point d'injection) et peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement.

Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP)

Sélexipag

- Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif stimule directement les récepteurs IP de la prostacycline.
- Il est utilisable par voie orale en deux prises quotidiennes.
- Un essai de phase III contre placebo a montré une réduction de 40% de la survenue d'un premier événement de morbi-mortalité dans le groupe recevant du selexipag.
- Il est indiqué dans le traitement de l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale simple corrigée en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA, en association, chez les patients insuffisamment contrôlés par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (iPDE-5), et en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ARE ou iPDE-5.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE)

Bosentan

- Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ETA et ETB).
- L'efficacité de cette molécule a été évaluée dans plusieurs essais randomisés contre placebo dans l'HTAPi, associée à une connectivite ou un syndrome d'Eisenmenger.
- Ces études ont démontré une amélioration de la distance parcourue au TM6, de la classe fonctionnelle NYHA, des paramètres hémodynamiques et échocardiographiques chez des patients principalement en classe III de la NYHA.
- Son bénéfice a également été démontré chez des patients en classe II de la NYHA où il permettait d'améliorer l'hémodynamique et de retarder le délai d'aggravation clinique.

La principale toxicité est d'ordre hépatique avec une cytolyse observée dans environ 7 % des cas, et réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction de la posologie. Ces constatations justifient qu'une surveillance mensuelle des transaminases soit réalisée chez tous les patients sous bosentan. Le traitement est contre-indiqué en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale.
Le taux d'hémoglobine doit être contrôlé un mois après l'introduction du traitement, des cas d'anémie induit par le traitement ayant été observés durant cette période.

Ambrisentan

- L'ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs A de l'endothéline.
- Il a été évalué dans deux essais contrôlés avec un effet bénéfique observé sur le TM6 et l'hémodynamique chez des patients en CF II ou III de la NYHA
- La fréquence de cytolyse hépatique semble plus faible et il n'y a pas d'interaction médicamenteuse importante avec cette molécule.
- Néanmoins, ce traitement est contre-indiqué en cas de taux initial de transaminases à plus de trois fois la normale.
- Le taux d'hémoglobine doit être contrôlé un mois après l'introduction du traitement, des cas d'anémie induit par le traitement ayant été observés durant cette période.

► Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (iPDE-5)

L'inhibition de la PDE5 est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de GMP cyclique, avec pour conséquence une relaxation du muscle lisse vasculaire pulmonaire et une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Sildénafil

- Le sildénafil est un iPDE-5, actif par voie orale.
- Un essai contrôlé a prouvé l'efficacité du sildénafil chez des patients en classe II ou III de la NYHA (amélioration de la distance parcourue au TM6 et amélioration des paramètres hémodynamiques).
- Le sildénafil n'a aucun effet secondaire hépatique. Il est néanmoins contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), d'antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, de perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique.

Tadalafil

- Le tadalafil est également un inhibiteur de la PDE-5 utilisé par voie orale.
- Son efficacité a été démontrée dans une étude contrôlée (amélioration de la distance parcourue au TM6 et allongement du délai d'aggravation clinique).
- Ses effets secondaires sont comparables au sildénafil ainsi que les contre-indications à son utilisation.

► Traitements combinés

- L'initiation d'une association thérapeutique d'emblée et l'adjonction d'un nouveau traitement en cas d'échec ou de réponse insuffisante avec le traitement initial (combinaison thérapeutique séquentielle) sont deux approches différentes du traitement combiné.
- L'objectif de ces combinaisons thérapeutiques est de cibler plusieurs voies physiopathologiques délétères afin d'accroitre leur bénéfice respectif, idéalement sans majoration des effets indésirables.
- Plusieurs essais contrôlés ont montré des résultats encourageants avec diverses associations médicamenteuses (agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline et ARE et/ou iPDE-5, iPDE-5 et ARE, prostacycline et ARE, prostacycline et iPDE5) débutées après échec ou insuffisance d'un traitement de première ligne.
- La stratégie de traitement combiné séquentiel doit être associée à une approche basée sur des objectifs thérapeutiques préétablis. Il s'agit là, non pas d'attendre une détérioration pour envisager une association de traitements, mais de fixer très tôt les objectifs à atteindre.
- L'autre approche des thérapies combinées consiste à cibler plusieurs voies dysfonctionnelles simultanément (traitement combiné d'emblée). Une étude prospective et plusieurs séries rétrospectives ont démontré un bénéfice de cette approche dans des formes sévères de la maladie.

4.3.5 Stratégies thérapeutiques (cf annexe 4)

- La stratégie thérapeutique d'une HTAP doit être établie par le centre de référence ou dans un centre de compétence.
- En cas de réponse positive au test de vasoréactivité aiguë, un traitement par un inhibiteur calcique aux doses maximales tolérées doit être introduit (cf 4.3.3 : Traitement vasodilatateur (inhibiteurs calciques)).
- Dans les autres cas, le choix du traitement initial dépend de l'évaluation du risque de mortalité qui est effectuée lors du bilan initial (cf. **tableau III**).
- Les thérapies combinées d'emblée bénéficient maintenant d'un plus haut grade de recommandation.
- Ainsi, pour les patients à risque élevé (patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA, ou en classe fonctionnelle III de la NYHA avec des critères hémodynamiques de gravité (index cardiaque bas, pression auriculaire droite élevée), un traitement combiné incluant de l'époprosténol intraveineux et un ARE et/ou un iPDE-5 doit être débuté en première intention (**bithérapie ou trithérapie d'emblée**).
- Pour les patients à risque intermédiaire, il est recommandé de débuter un traitement combiné oral en première intention (**bithérapie orale**).
- Pour les patients à risque faible, les recommandations laissent le choix entre une monothérapie ou une bithérapie orale d'emblée.

4.3.6 Spécificités diagnostiques et thérapeutiques en fonction du type d'HTAP

► Les HTAP liées à la prise de médicaments ou toxiques

- Un certain nombre de médicaments ou toxiques ont été identifiés comme étant certainement ou possiblement associés à des cas provoqués d'HTAP (cf. **tableau V**).
- L'exposition à ces médicaments ou toxiques doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire.
- La démarche diagnostique et thérapeutique est similaire à celle de l'HTAPi.
- Un cas suspect d'HTAP induite par un médicament ou un toxique doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Tableau V : Médicaments ou toxiques identifiés comme facteur de risque d'HTAP

Association certaine	Association probable
benfluorex	cocaïne
fenfluramine / dexfenfluramine	phénylpropanolamine
métamphétamine	L-tryptophane
dasatinib	amphétamine
	interféron alpha et béta
	agents alkylants
	bosutinib
	antiviraux d'action directe contre l'hépatite C
	léflunomide

► Les HTAP héritables

- La recherche d'antécédents familiaux d'HTAP doit être systématique lors du bilan initial d'une HTAP
- La démarche diagnostique et thérapeutique des formes héritables est similaire à celle de l'HTAPi
- Toute forme d'HTAP héritable doit motiver une consultation de génétique selon les modalités détaillées dans le chapitre 3.7 Conseil génétique

► Les connectivites

- La prévalence élevée de l'HTAP dans la sclérodermie systémique justifie un dépistage systématique annuel dans cette indication.
- L'algorithme de prise en charge de l'HTAP associée à une connectivite doit être identique à celle de l'HTAPi hormis les antivitamines K qui ne sont pas indiqués dans la sclérodermie systémique.
- Un traitement immunosuppresseur associant une corticothérapie et du cyclophosphamide intraveineux doit être envisagé en association à celui de l'HTAP chez les patients présentant un lupus systémique ou une connectivite mixte (syndrome de Sharp). En revanche, en cas de sclérodermie systémique, il n'y a pas d'indication ni de bénéfice reconnu sur l'HTAP d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur.
- En cas de sclérodermie systémique, des signes évocateurs de maladie veino-occlusive sont fréquents et doivent être systématiquement recherchés avant l'instauration d'un traitement (tomodensitométrie thoracique, données des EFR : cf. **tableau VII**).
- Les patients souffrant d'HTAP associée à une connectivite ne sont pas exclus des programmes de transplantation pulmonaire mais doivent faire l'objet d'une évaluation extrêmement rigoureuse par des équipes de transplantation, afin de s'assurer de l'absence d'atteintes systémiques graves de leur connectivite (cardiaques, rénales, hépatiques, vasculaires, cutanées…), pouvant constituer une contre-indication à leur inscription sur liste de transplantation

► L'hypertension artérielle pulmonaire associée au VIH

- La prévalence de l'HTAP associée au VIH est d'environ 0,5 %
- Cette faible prévalence ne justifie pas un dépistage systématique. Le dépistage est uniquement justifié en cas de dyspnée inexpliquée.
- L'existence d'un facteur de risque associé est fréquente et doit être systématiquement recherchée (exposition aux toxiques, co-infection VHC ou VHB avec hypertension portale…).
- La présentation clinique est similaire à celle de l'HTAPi.
- En l'absence de recommandations spécifiques, l'algorithme de prise en charge de l'HTAP associée au VIH doit être identique à celle de l'HTAPi, en intégrant dans le choix thérapeutique les comorbidités et les potentielles interactions médicamenteuses avec le traitement antirétroviral.

► L'hypertension portopulmonaire

- La prévalence de l'HTAP chez les patients avec hypertension portale (avec ou sans cirrhose) est d'environ 2 %.
- Son dépistage doit être systématique chez les patients candidats à une transplantation hépatique. Pour le reste de la population, il n'est justifié qu'en cas de symptômes évocateurs.
- La prise en charge de l'hypertension portopulmonaire (HTPoP) doit être multidisciplinaire impliquant un centre expert de l'HTP (centre de référence ou centre de compétence) et un centre d'hépatologie.
- L'HTPoP a été exclue de la grande majorité des études randomisées contrôlées ayant évalué l'efficacité des traitements ciblés de l'HTAP. *L'utilisation hors AMM des traitements ciblés de l'HTAP dans cette indication s'effectue donc sous la seule responsabilité du prescripteur, qui doit en informer spécifiquement le patient.*
- Une monothérapie orale de première intention est souvent privilégiée dans cette indication. Le choix du traitement doit tenir compte :
  - de la sévérité initiale de l'HTAP
  - de la sévérité de la cirrhose sous-jacente
  - de la toxicité hépatique potentielle des ARE
  - de l'indication d'une transplantation hépatique
- Chez les patients candidats à une transplantation hépatique, l'instauration d'un traitement ciblé de l'HTAP est indiquée et a pour but d'améliorer les paramètres hémodynamiques et de permettre ainsi secondairement la procédure de greffe.

► L'HTAP associée aux cardiopathies congénitales

- L'HTAP associée aux cardiopathies congénitales regroupe un ensemble hétérogène de situations cliniques qui peuvent être classées en 4 catégories (cf. **tableau VI**).

Tableau VI : Classification des HTAP associées à une cardiopathie congénitale

Syndrome d'Eisenmenger
Il inclut toutes les cardiopathies congénitales avec shunt droit-gauche prédominant ou shunt bi-directionnel provoqué par une élévation importante des RVP.
HTAP associée à un shunt gauche-droit prédominant
Il inclut toutes les cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit encore prédominant et une élévation faible ou modérée des RVP.
HTAP associée à un défect de petite taille co-incident
Elévation importante des RVP associée à un défect de petite taille (Communication interventriculaire <1 cm ou communication interauriculaire <2 cm).
HTAP associée à une cardiopathie congénitale corrigée
Elévation persistante des RVP ou apparition d'un HTAP après correction de la cardiopathie congénitale.

- La correction chirurgicale ou endovasculaire d'une cardiopathie congénitale doit être envisagée chez les patients avec shunt gauche-droit prédominant et des RVP indexées < 4 UW/m^2 ou des RVP < 2,3 UW. En cas de RVP indexées entre 4 et 8 UW/m^2 ou de RVP entre 2,3 et 4,6 UW, la décision doit être discutée au cas par cas par le centre de référence ou un centre de compétence de l'HTAP et des cardiopathies congénitales (Réseau M3C). Au-delà de ces niveaux de résistance, la correction est contre indiquée.
- Seul le bosentan a été évalué dans un essai randomisé contrôlé chez des patients en classe fonctionnelle III de la NYHA avec une amélioration du TM6' et des RVP à 16 semaines de traitement. D'autres études suggèrent des effets similaires des autres classes thérapeutiques mais leur utilisation hors AMM dans cette indication s'effectue donc sous la seule responsabilité du prescripteur, qui doit en informer spécifiquement le patient.

- Pour les patients ayant une HTAP avec cyanose secondaire à un shunt droit gauche par un foramen ovale perméable ou une cardiopathie congénitale, la polyglobulie réactionnelle doit être respectée. Les saignées sont dangereuses et à éviter. Elles ne sont envisagées que dans certains cas particuliers, et sur recommandation du centre de référence ou d'un centre compétence de l'HTAP ou du réseau M3C), lorsque l'hématocrite dépasse 65% et en présence de symptômes d'hyperviscosité. Une supplémentation martiale est recommandée en cas de carence, qui doit être recherchée de façon au moins annuelle.

- La transplantation cardio-pulmonaire ou bi-pulmonaire associée à une correction de la cardiopathie congénitale doit être discutée au cas par cas en collaboration avec le centre de référence ou un centre de compétence de l'HTAP, en cas de réponse insuffisante au traitement médical.

► HTAP avec signes manifestes d'atteinte veinulaire/capillaire (ou maladie veino-occlusive pulmonaire)

- La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) est une forme rare d'hypertension pulmonaire se caractérisant par une atteinte veinulaire et capillaire pulmonaire prédominante.
- On distingue au sein des MVO les formes idiopathiques, héritables (mutations bialléliques du gène *EIF2AK4*), secondaires à une exposition à un toxique (chimiothérapies, solvants organiques) et les MVO associées à une connectivite, en particulier la sclérodermie systémique.
- Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments. Il est généralement évoqué devant la présence d'anomalies scannographiques (présence d'au moins 2 des signes suivants : épaississement des septa interlobulaires, nodules flous centrolobulaires, adénopathies médiastinales), d'une DLCO effondrée et d'une hypoxémie profonde, qui est inconstante (cf. **tableau VII**).
- Les traitements spécifiques de l'HTAP n'ont pas été évalués dans des essais randomisés contrôlés dans la MVO et peuvent parfois entraîner des œdèmes pulmonaires sévères.
- La décision d'initier une monothérapie doit donc être discutée au cas par cas dans le centre de référence ou dans un centre de compétence avec une surveillance très étroite de la tolérance et des effets cliniques. Dans le même temps, l'éligibilité à la transplantation pulmonaire doit être évaluée car elle constitue aujourd'hui le seul traitement curatif de cette maladie.

Tableau VII : Signes évocateurs de MVO (adapté du 6ième congrès mondial de l'HTP, Nice)

Epreuves fonctionnelles respiratoires	• Diminution de la DLCO (souvent <50%) • Hypoxémie sévère
Tomodensitométrie thoracique	• Lignes septales • Opacités/nodules flous centrolobulaires • Adénopathies médiastinales
Réponse aux traitements ciblés de l'HTAP	• Possible œdème pulmonaire
Susceptibilité génétique	• Transmission autosomique récessive • Mutations biallélique du gène *EIF2AK4*
Exposition professionnelle	• Solvants organiques (trichloroéthylène)

► Sujets âgés

- Les sujets âgés souffrant d'HTAP présentent fréquemment des comorbiditiés cardiovasculaires et/ou une dysfonction diastolique du ventricule gauche qui doivent être prises en compte dans le choix thérapeutique et le suivi du patient.
- En cas de comorbidités cardiovasculaires et/ou de dysfonction diastolique du ventricule gauche associée, une monothérapie orale en première intention sera privilégiée.

▸ Hypertensions artérielles pulmonaires de l'enfant

Les hypertensions pulmonaires de l'enfant sont essentiellement liées aux cardiopathies congénitales. Le diagnostic de la cardiopathie précède habituellement celui de l'hypertension pulmonaire qu'elle peut compliquer si la réparation n'est pas faite à temps ou si elle est impossible.
Le second groupe d'HTAP de l'enfant est celui des HTAP idiopathiques et héritables. Les HTAP associées d'autres types sont exceptionnelles.
L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né est une entité particulière par sa réversibilité quasiment constante. Elle est liée à la prématurité et est régressive avec l'amélioration de la situation respiratoire de l'enfant. Il est possible d'avoir recours au monoxyde d'azote inhalé voire à l'ECMO dans les formes prolongées ou sévère. Les autres formes néonatales d'hypertension pulmonaire sont essentiellement liées à des anomalies du développement pulmonaire.

- L'algorithme diagnostique est le même que chez l'adulte.
- Les causes génétiques et leur distribution sont les mêmes que chez l'adulte.
- La stratégie thérapeutique est superposable à celle des HTAP de l'adulte à la réserve près que l'utilisation des médicaments oraux de l'HTAP se limite aujourd'hui au sildénafil et au bosentan, les autres drogues n'ayant pas reçu d'autorisation pédiatrique.
  L'utilisation des analogues de la prostacycline se fait selon les mêmes indications que chez l'adulte avec un recours plus fréquent à la voie sous-cutanée.
- La création d'une anastomose de Potts est une alternative ou une étape avant la transplantation pulmonaire à proposer dans les formes échappant à un traitement triple.
- L'adressage dans les centres de compétence de l'hypertension pulmonaire pédiatrique et/ou dans les centres de référence pour les malformations cardiaques congénitales est indispensable au diagnostic et pour une prise en charge optimale.
- L'organisation de la transition vers l'âge adulte justifie la collaboration étroite entre les centres pédiatriques et d'HTAP de l'adulte.

4.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ET) est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un processus d'apprentissage centré sur le patient et adapté à ses besoins, intégré au traitement et aux soins, dont le but est de lui permettre de mieux gérer sa maladie et de maintenir voire d'améliorer sa qualité de vie (cf. respifil.fr). L'ET participe à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient et de celles de ses proches. Les finalités spécifiques de l'ET du patient (ETP) sont l'acquisition et le maintien de compétences dites d'auto-soin et d'adaptation, en passant par 4 étapes décrites par la Haute Autorité de Santé (HAS) :
1/ l'élaboration du diagnostic éducatif (ou bilan éducatif partagé),
2/ l'identification des compétences à acquérir et ou mobiliser par le patient aboutissant à un programme personnalisé d'ET (contrat éducatif)
3/ la réalisation des séances d'ETP (mise en œuvre du programme)
4/ l'évaluation des compétences acquises par le patient.

- Les patients suivis pour une HTAP doivent acquérir des compétences spécifiques sur la maladie, les médicaments, la diététique, l'activité physique et parfois même sur la génétique.
- Un soutien psychologique et social est souvent nécessaire.
- Un programme d'ETP dans l'HTAP repose sur une équipe multidisciplinaire centrée sur le patient (médecin, infirmier, pharmacien, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistante sociale, et éventuellement conseiller en génétique).
- Tout programme d'ETP dans l'HTAP doit, dès la conception du projet, et dans la mesure des possibilités locales et régionales, s'opérer en lien avec les associations de patients dont « HTaPFrance » ou avec des patients dits « experts » pour garantir le développement du programme le plus adapté au patient et à ses proches, sa diffusion et son auto-évaluation.

L'ET des patients souffrant d'HTAP et de leurs aidants est d'autant plus importante qu'elle renforce l'autonomie du patient vis à vis de problématiques inhérentes à la maladie rare (méconnaissance de cette pathologie par les professionnels de santé de ville et difficulté éventuelle de prise en charge thérapeutique associant un double circuit de dispensation hospitalier et officinal). Ainsi, l'ETP dans l'HTAP permet, au travers des patients et des aidants, d'informer les professionnels de santé rencontrés sur la maladie et ses traitements et ainsi de renforcer la sécurité de leur prise en charge en ville.

4.5 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des Associations de Patients.
Ces Associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.
L'association HTaPFrance (http://www.htapfrance.com), fondée en 1996, est une association nationale. Elle est composée de malades atteints d'HTP (toutes étiologies confondues), de leurs familles et de leurs proches, qui tous unissent leurs forces pour tenter de vaincre la maladie.
L'association a été créée pour :

- aider les patients souffrant d'hypertension pulmonaire (HTP), et plus particulièrement d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, maladies graves, évolutives et invalidantes, sources de lourds handicaps
- aider et soutenir les familles et les proches de ces patients
- aider à l'amélioration des conditions de la vie quotidienne avec cette maladie

A ce titre,

- elle propose de représenter les patients souffrant d'HTP.
- elle prend part et aide à la recherche médicale et scientifique sur cette maladie et ses thérapies.
- elle informe sur les origines de la maladie, sa prise en charge, les différentes thérapies.
- elle se propose de faire le lien entre les patients, les médecins, les autorités publiques, politiques de santé, les laboratoires pharmaceutiques, les prestataires de service, les associations et toute autre partie prenante à l'HTP.

5 Suivi

5.1 Objectifs

Le patient doit être suivi régulièrement dans un centre de référence ou de compétence dans l'objectif :

- De surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements prescrits.
- Détecter précocement une aggravation.
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme lors de l'évaluation initiale et de la prise en charge thérapeutique, intervient l'équipe spécialisée du centre de référence ou du centre de compétence (si besoin, les spécialistes d'organes) :

- En coordination avec les professionnels de proximité en soulignant le rôle majeur du médecin traitant et de l'infirmier(ère) libéral(e) dans le suivi du patient traité par perfusion continue d'époprosténol ou de tréprostinil (préparation éventuelle des perfusions, surveillance et réfection des pansements de cathéter tunnelisé).
- Les professionnels de structure de soins relais (service de pédiatrie, de pneumologie, de cardiologie, de médecine interne de structures hospitalières).

5.3 Rythme et contenu des visites de suivi

5.3.1 Rythme des visites

- Un premier bilan est systématiquement réalisé 3 à 6 mois après l'instauration d'un traitement spécifique ou après chaque modification thérapeutique.
- Un bilan détaillé est réalisé ensuite au moins 1 fois tous les 6 mois à un an, avec des visites supplémentaires si nécessaire selon la sévérité de la maladie, et en cas d'événement particulier ou de complication.
- Le suivi régulier se fait en consultation, hospitalisation de jour ou hospitalisation programmée de courte durée.
- Lors de chaque visite, interviennent le médecin en charge du patient, et au minimum l'infirmier(ère) coordinateur(rice) en cas d'hospitalisation.
- Les autres professionnels de santé et les spécialistes d'autres disciplines sont sollicités selon les besoins et lors des visites plus complètes (en hospitalisation de courte durée).

5.3.2 Contenu des visites

► À chaque visite :

L'ensemble des événements, le mode de vie et la qualité de vie sont répertoriés.
L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent :

- l'état général / nutritionnel /pondéral
- la tolérance à l'effort (classe fonctionnelle de la NYHA)
- l'observance des traitements et du régime alimentaire éventuel
- le mode de vie, l'activité scolaire ou professionnelle, les relations sociales
- le test de marche de 6 minutes est systématique.

► Première évaluation après l'introduction d'un traitement ciblé de l'HTAP

- La première évaluation doit être réalisée 3 à 6 mois après l'introduction d'un traitement ciblé de l'HTAP
- Cette évaluation doit inclure au minimum une évaluation de la classe fonctionnelle NYHA, un test de marche de 6 minutes si possible, un bilan biologique avec dosage de BNP ou NT-proBNP et un cathétérisme cardiaque droit.

► Suivi au long cours

- Un cathétérisme cardiaque droit et une échographie cardiaque sont réalisés au moins une fois par an pour une évaluation objective des facteurs pouvant influencer le pronostic et la prise en charge.
- Néanmoins, chez les patients stables en classe fonctionnelle I ou II de la NYHA, avec une distance parcourue au test de marche >440 mètres et avec un BNP ou un NT-proBNP normal, la réalisation systématique du cathétérisme cardiaque droit au cours du suivi n'est pas obligatoire au-delà de la première année.
- Un cathétérisme cardiaque droit est également recommandé 3 à 6 mois après une modification thérapeutique et en cas d'aggravation clinique.
- Les examens complémentaires à réaliser par ailleurs sont décrits dans le **tableau VIII** ; le rythme de ces examens doit être adapté à la gravité de la maladie.

Tableau VIII : Suivi d'une HTAP

	Au diagnostic	Tous les 3 à 6 mois[a]	Tous les 6 à 12 mois[a]	3 à 6 mois après modification de traitement	En cas d'aggravation clinique
Examen clinique	x	x	x	x	x
CF-NYHA	x	x	x	x	x
ECG	x	x	x	x	x
TM6'	x	x	x	x	x
ETT	x		x	x	x
BNP ou NTproBNP	x	x	x	x	x
Bilan biologique standard[b]	x	x	x	x	x
Bilan biologique spécifique[c]	x		x		x
Gaz du sang	x		x	x	x
Cathétérisme cardiaque droit	x		x[d]	x	x

a- l'intervalle peut être adapté au cas par cas
b- le bilan biologique standard comprend Na, K, créatinine, ASAT, ALAT, bilirubine, INR si AVK
c- Le bilan biologique spécifique comprend en fonction de la situation : bilan d'auto-immunité, TSH, fer, ferritine, sérologie VIH, HVC, HVB, troponine, acide urique
d- chez les patients avec BNP/NT-proBNP normal, distance au TM6'≥440 mètres et en classe fonctionnelle I ou II de la NYHA, le cathétérisme cardiaque droit n'est pas obligatoire.

L'IRM cardiaque peut également apporter des informations pronostiques utiles lors du diagnostic et au cours du suivi.

5.4 Objectifs thérapeutiques et ajustements thérapeutiques

- L'objectif des traitements est d'amener ou de maintenir le patient dans la catégorie à « faible risque » de mortalité.
- A chaque visite de suivi, l'évaluation du risque doit donc être systématique en se basant sur les critères énoncés dans le chapitre 3.5 Évaluation initiale du pronostic.
- Comme énoncé précédemment, les critères principaux qui, utilisés en combinaison, semblent les plus performants pour évaluer le pronostic des patients après instauration d'un traitement sont la classe fonctionnelle NYHA, la distance parcourue au TM6, l'index cardiaque et la POD.
- Les objectifs thérapeutiques sont d'obtenir une classe fonctionnelle I ou II de la NYHA, une distance au TM6 ≥ 440 mètres, un IC ≥ 2,5 l/mn/m² et une POD < 8 mmHg.
- Les patients combinant une classe fonctionnelle I ou II de la NYHA, une distance au TM6 ≥ 440 m et un BNP < 50 ng/L ou un NT-proBNP < 300 ng/L peuvent être intégrés dans la catégorie à « faible risque » même en l'absence d'exploration hémodynamique invasive.
- Si le patient demeure en risque intermédiaire ou élevé, un renforcement du traitement doit être envisagé en fonction des possibilités thérapeutiques. Si le patient est sous traitement maximal, une inscription sur liste de transplantation bipulmonaire (ou cardiopulmonaire) doit être envisagée en l'absence de contre-indication **(annexe 4)**.

5.5 La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire

- La transplantation représente l'ultime recours en cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical optimal.
- L'indication de la transplantation est systématiquement posée par le centre de référence ou un centre de compétence, l'intervention étant réalisée par un centre de chirurgie cardio-thoracique ayant une expertise dans l'HTP.
- La transplantation bipulmonaire (TBP) constitue désormais la technique de choix dans cette indication.
- La transplantation cardiopulmonaire (TCP) reste indiquée en cas d'HTAP associée à une cardiopathie congénitale non corrigible après transplantation.

- Le bilan d'éligibilité à une TBP ou TCP peut prendre du temps et doit être anticipé. Ainsi, il est recommandé de réaliser un bilan pré-transplantation et de référer le patient à un centre de transplantation dès lors que la réponse à une première ligne de traitement est insuffisante (risque intermédiaire ou élevé persistant). Les autres critères devant motiver un bilan dans un centre de transplantation sont détaillés dans le **tableau IX**.
- Dans le cas d'un risque intermédiaire ou élevé persistant malgré un traitement maximal de l'HTAP, et en l'absence de contre-indication chez des sujets jeunes, une inscription sur liste de transplantation doit être envisagée. Les autres critères devant motiver une inscription sur liste de transplantation sont également détaillés dans le **tableau IX**.
- Un accès prioritaire national à la greffe peut être sollicité auprès de l'agence de biomédecine en cas de poussée d'insuffisance ventriculaire droite sévère persistante mettant en jeu le pronostic vital du patient à court terme. Chaque demande de priorisation est examinée par un expert extérieur au centre demandeur (cf. chapitre 5.6.1 La décompensation cardiaque droite aiguë).
- Les patients atteints de sclérodermie systémique doivent faire l'objet d'un bilan prétransplantation spécifique (**annexe 4**).

Tableau IX : Critères devant motiver la réalisation d'un bilan pré-transplantation dans le centre de référence ou un centre de compétence (A) et l'inscription sur liste de transplantation (B)

A. Critères devant motiver la réalisation d'un bilan pré-transplantation
Persistance d'un risque intermédiaire ou élevé selon les critères ERS/ESC malgré un traitement médical bien conduit
Maladie évolutive ou hospitalisation récente pour aggravation
Introduction d'un traitement par époprosténol intraveineux
Situations à risque tels que la maladie veino-occlusive, l'HTAP associée à une sclérodermie ou l'anévrysme évolutif des artères pulmonaires
Dysfonction d'organes telle que l'insuffisance rénale ou hépatique
Hémoptysie récidivante
B. Critères devant motiver l'inscription sur liste de transplantation
Patient éligible et préparé à la transplantation
Persistance d'un risque élevé selon les critères ERS/ESC malgré un traitement maximal incluant le plus souvent l'époprosténol intraveineux
Aggravation de l'hypoxémie en cas de maladie veino-occlusive
Insuffisance rénale ou hépatique progressive
Hémoptysie menaçante

5.6 Prise en charge des événements pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie

5.6.1 La décompensation cardiaque droite aiguë

La défaillance ventriculaire droite est la première cause de décès des patients souffrant d'HTAP. Les patients en phase terminale de leur maladie sont à risque de développer un tableau de décompensation cardiaque droite aiguë. Cette situation clinique correspond à un déséquilibre des phénomènes adaptatifs du ventricule droit aboutissant à une aggravation aiguë de la symptomatologie, généralement associée à une insuffisance circulatoire et dans les cas les plus graves à une défaillance multiple d'organes.

La décompensation aiguë d'HTAP est associée à un pronostic très défavorable à court terme. Elle nécessite donc une prise en charge rapide au mieux dans une unité de soins intensifs située dans ou à proximité du centre de référence ou d'un centre de compétence.

La prise en charge d'une décompensation aiguë d'HTAP repose sur :

- l'identification et le traitement d'un éventuel facteur déclenchant ou aggravant (trouble du rythme, infection, écart de régime…)
- une optimisation de la précharge du ventricule droit par l'instauration ou la majoration d'un traitement diurétique en privilégiant la voie intra veineuse
- l'utilisation si nécessaire d'un support inotrope (dobutamine en première intention) dans le but d'améliorer la performance ventriculaire droite et de la noradrénaline pour stabiliser la tension artérielle systémique.

Parallèlement à la prise en charge symptomatique, est systématiquement discutée la possibilité de renforcer le traitement spécifique de l'HTAP dont l'objectif est de diminuer la postcharge du ventricule droit.

Malgré cette prise en charge, certains patients développent un tableau de défaillance ventriculaire droite réfractaire. Les possibilités thérapeutiques pour ces patients se sont développées ces dernières années avec l'assistance circulatoire d'une part et la transplantation cardio-pulmonaire ou bipulmonaire en « super-urgence » d'autre part :

- en cas de défaillance ventriculaire droite persistante malgré une prise en charge optimale en soins intensifs, un accès prioritaire national à la greffe peut être demandé auprès de l'agence de biomédecine qui sollicitera au moins un expert avant d'autoriser cette demande. La priorisation est effective pour une durée de 8 jours renouvelable une fois.
- pour les patients les plus sévères, une assistance circulatoire de type oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO – extra corporeal membrane oxygenation) veino-artérielle peut être mise en place dans l'attente d'une greffe. Son objectif est de diminuer la postcharge du VD, de restaurer la pression artérielle systémique et d'améliorer de ce fait la perfusion des organes périphériques pendant la période d'attente du greffon.

En cas d'insuffisance ventriculaire droite réfractaire malgré un traitement maximal chez un patient non éligible à un projet de transplantation, une prise en charge palliative doit être envisagée selon les bonnes pratiques cliniques.

5.6.2 Les troubles du rythme cardiaque

- La survenue d'un trouble du rythme supraventriculaire n'est pas un événement rare au cours de l'HTAP, et il peut parfois être mal toléré.
- Évoqué devant l'apparition de palpitations ou d'une détérioration clinique brutale, le diagnostic est facilement effectué par l'électrocardiogramme.
- Le traitement repose sur la réduction de ce trouble du rythme par une méthode médicamenteuse (dose de charge d'amiodarone), une stimulation endocavitaire, voire un choc électrique externe en cas de menace vitale.

5.6.3 L'hémoptysie

- L'hémoptysie peut survenir au cours de l'évolution de la maladie, et peut être favorisée par le traitement anticoagulant sans pour autant traduire une aggravation de l'HTAP.
- Elle semble plus fréquente chez les patients porteurs d'une mutation *BMPR2* ou d'un syndrome d'Eisenmenger.
- L'hospitalisation dans le centre de référence ou un centre de compétence est systématique pour surveillance et discussion de la nécessité d'une artériographie bronchique avec éventuelle embolisation.
- Sa survenue doit faire discuter l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en particulier lorsque l'hémoptysie est abondante.
- En cas d'hémoptysie menaçante et/ou récidivante, un projet de transplantation doit être envisagé au cas par cas.

5.6.4 Complications spécifiques liées au mode d'administration de l'époprostenol intra-veineux

- Le traitement par époprosténol intraveineux nécessite la mise en place d'un cathéter tunnelisé par voie sous-clavière ou jugulaire.
- La mise en place de ce cathéter peut se compliquer d'un pneumothorax qui peut parfois nécessiter un drainage.
- L'interruption brutale, volontaire ou involontaire du traitement peut se compliquer d'une défaillance ventriculaire droite parfois sévère. Lorsque l'administration de l'époprosténol est compromise sur la voie tunnelisée, elle doit être relayée dans les meilleurs délais sur une voie veineuse périphérique jusqu'à la remise en place d'une voie centrale en milieu hospitalier.
- L'autre complication majeure liée au système d'administration est l'infection sur cathéter. Sa prise en charge dépend du type d'infection (cf. **tableau X**). En cas d'infection systémique, une recherche d'endocardite doit être systématique (échographie cardiaque transthoracique ± transoesophagienne).

Tableau X : Prise en charge d'une infection de cathéter tunnelisé utilisé pour l'administration intraveineuse d'époprosténol

	Infections locales	**Tunnelites**	**Bactériémies**
Tableau clinique	- Orifice de sortie du cathéter inflammatoire, avec ou sans présence de pus -Hémocultures négatives	-Cellulite le long du trajet sous cutané du cathéter -Fièvre possible -Hémocultures positives ou négatives	-Peut être fruste +++ -Fièvre non systématique - Hémocultures positives
Prélèvements bactériologiques	Prélèvement local (si présence de pus uniquement)	- Prélèvement local si présence de pus - Hémocultures - Mise en culture du cathéter	
Traitement	Soins locaux journaliers Pas d'antibiothérapie	- Indication formelle au retrait du cathéter* - Antibiothérapie adaptée au germe	

* après avoir pris soins d'assurer la poursuite du traitement par epoprostenol IV par l'intermédiaire d'une autre voie veineuse centrale

5.6.5 Complications mécaniques

- Les complications mécaniques chez les patients atteints d'HTAP sont généralement liées à la dilatation progressive de l'artère pulmonaire (AP) et comprennent :
  - les anévrysmes de l'AP
  - la compression de différentes structures intrathoraciques telles que l'artère coronaire principale gauche, les bronches principales et les nerfs laryngés récurrents
  - la rupture et la dissection
- Ces complications mécaniques sont probablement à l'origine de cas de mort subite en particulier la dissection ou la rupture d'artère pulmonaire et la compression coronarienne.
- La compression bronchique peut donner lieu à un trouble ventilatoire obstructif d'aggravation progressive.
- La compression coronarienne peut donner lieu à un syndrome coronarien aigu menaçant. Des données récentes semblent indiquer que l'angioplastie coronaire est envisageable au cas par cas après discussion multidisciplinaire.
- Un anévrysme évolutif des artères pulmonaires responsable d'une compression des structures de voisinage et notamment d'une compression coronarienne doit également inciter à rapprocher le patient d'une équipe chirurgicale pour évaluer la faisabilité d'une transplantation (cf. **tableau VIII**).

6 Annexe

6.1 Annexe 1. Classification des hypertensions pulmonaires

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- 1.1 Idiopathique
- 1.2 Héritable
- 1.3 associée à la prise de toxiques ou médicaments
- 1.4 Associée à une
  - 1.4.1 Connectivite
  - 1.4.2 Infection par le VIH
  - 1.4.3 Hypertension portale
  - 1.4.4 Cardiopathie congénitale
  - 1.4.5 Schistosomiases
- 1.5 HTAP avec réponse prolongée aux inhibiteurs calciques
- 1.6 HTAP avec signes manifestes d'atteinte veinulaire/capillaire (maladie veino-occlusive pulmonaire / hémangiomatose capillaire pulmonaire)
- 1.7 HTAP persistante du nouveau-né

2. HTP des cardiopathies gauches

- 2.1 HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection préservée
- 2.2 HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection réduite
- 2.3 HTP due à une valvulopathie
- 2.4 HTP due à une cardiopathie acquise ou congénitale

3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique

- 3.1. Pathologie respiratoire obstructive
- 3.2. Pathologie respiratoire restrictive
- 3.3. Pathologie respiratoire mixte obstructive et restrictive
- 3.4. Hypoxémie sans maladie respiratoire
- 3.5. Anomalies du développement pulmonaire

4. HTP due à une obstructions artérielle pulmonaire

- 4.1 HTP thromboembolique chronique
- 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires

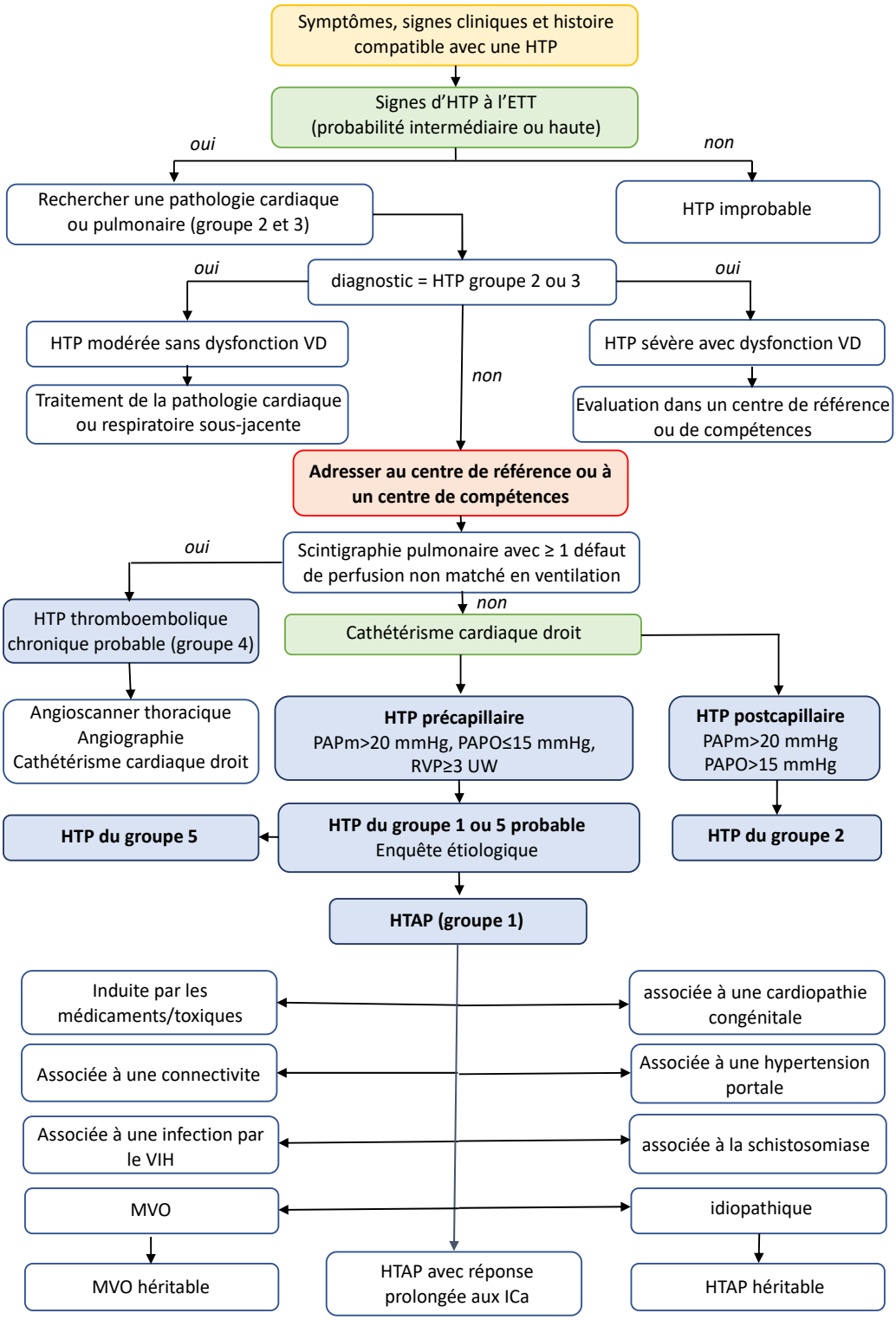
5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains

- 5.1. Maladies hématologiques
- 5.2. Maladies systémiques et métaboliques
- 5.3. Autres
- 5.4. Maladies cardiaques congénitales complexes

6.2 Annexe 2. Classe fonctionnelle NYHA adaptée à l'HTP

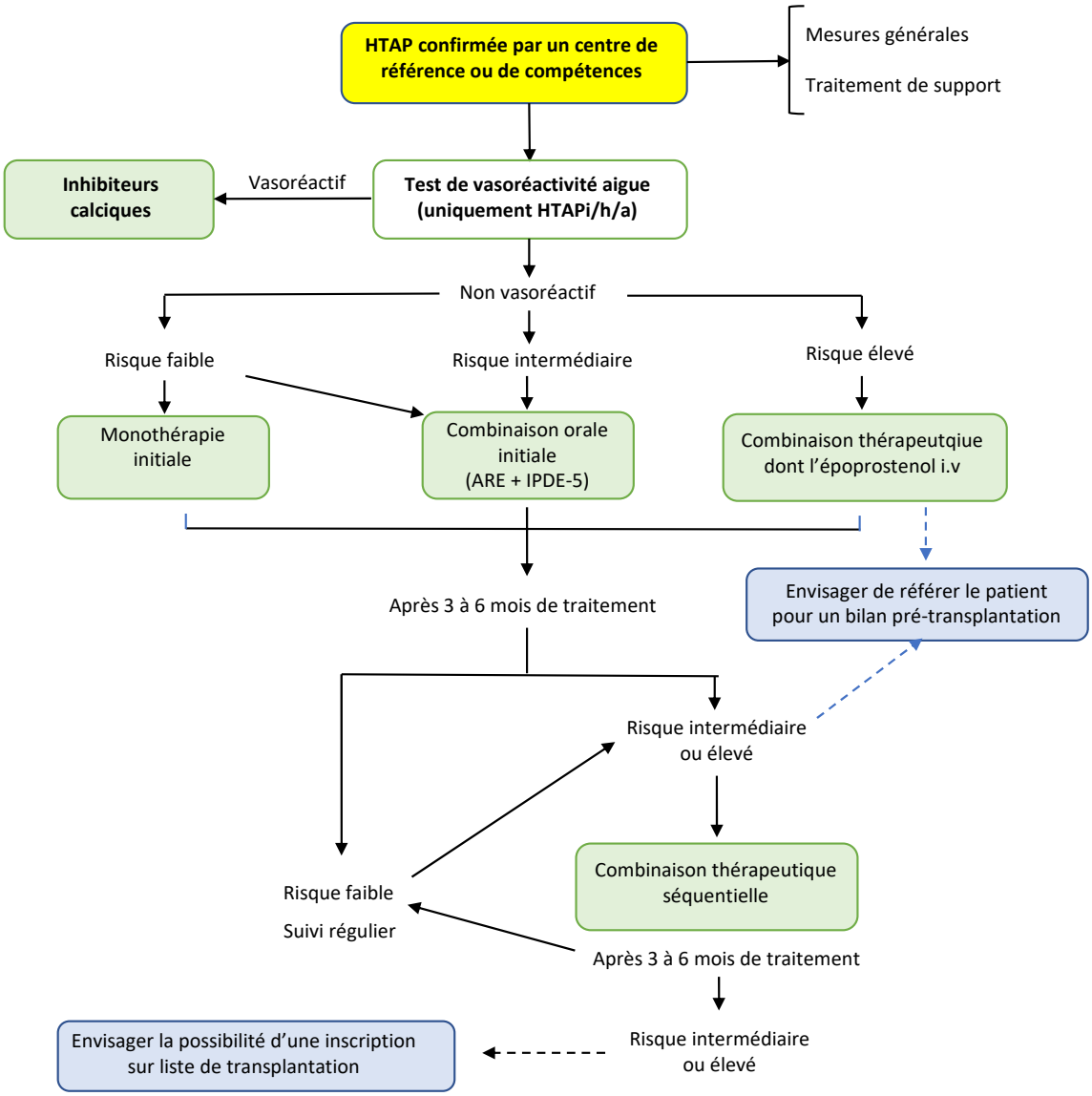
I.	Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles. Ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue excessive, de douleur thoracique ou de malaise.
II.	Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques. Il n'y a pas d'inconfort au repos, mais la pratique d'activités physiques normales entraîne une dyspnée, une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des malaises.
III.	Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques. Il n'y a pas d'inconfort au repos, mais la pratique d'activités physiques peu importantes entraîne une dyspnée, une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des malaises.
IV.	Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou présence de signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

6.3 Annexe 3. Algorithme diagnostique



Abréviations: ETT: échographie transthoracique; HTP: hypertension pulmonaire; Ica: inhibiteurs calciques; MVO: maladie veino-occlusive; PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO: pression artérielle pulmonaire d'occlusion; VD: ventriculaire droite

6.4 Annexe 4. Algorithme de prise en charge



Abréviations: ARE: antagoniste des récepteurs de l'endothéline; HTAP: hypertension artérielle pulmonaire; HTAPa: HTAP associée aux anorexigènes; HTAPh: HTAP héritable; HTAPi: HTAP idiopathique; IPDE-5: Inhibiteur de la phosphodiestérase 5

6.5 Annexe 5. Annuaire du centre de référence coordonnateur, site constitutif et centres de compétence

ANNUAIRE DU CENTRE

DE REFERENCE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE

Site Coordonnateur, site Constitutif et Centres de Compétence.

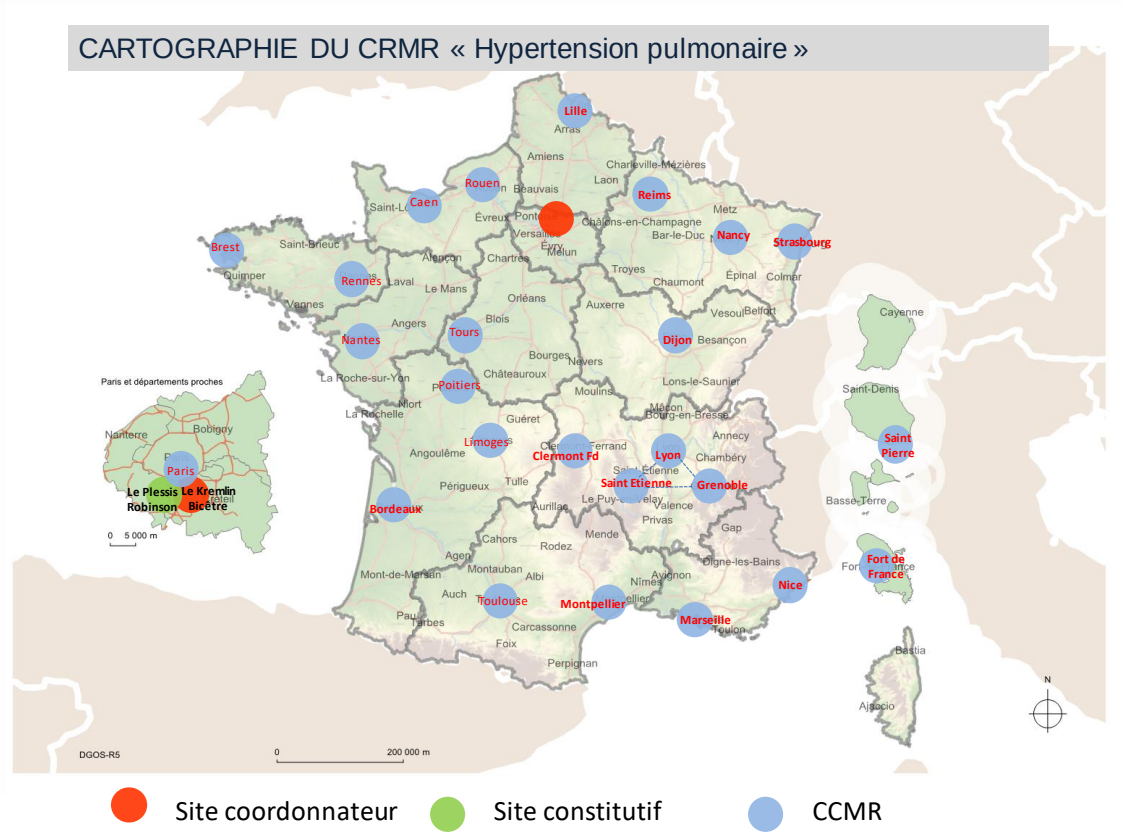


Table des matières

1. Site coordonnateur 38

1.1. Sites collaborant avec le site coordonnateur 38

1.1.1. Hôpital Cochin 38

1.1.2. Hôpital HEGP 39

2. Site constitutif 39

3. Centre de Compétences Maladires Rares (CCMR) 40

3.1. Hôpital Necker (AP-HP) 40

3.2. Bordeaux (Nouvelle-Aquitaine) 41

3.3. Limoges (Nouvelle-Aquitaine) 41

3.4. Brest 42

3.5. Caen **43**
3.6. Clermont-Ferrand **44**
3.7. Dijon (Bourgogne-Franche-Comté) **45**
3.7.1. Besançon (Bourgogne-Franche-Comté) 45
3.8. Lyon (Rhône-Alpes) **46**
3.9. Grenoble (Rhône-Alpes) **47**
3.10. Saint-Etienne (Rhône-Alpes) **48**
3.11. Lille (Hauts de France) **49**
3.11.1 Amiens (Hauts de France) 50
3.12. Marseille (AP-HM) **50**
3.12.1. Site collaborant avec Marseille (AP-HM) 51
3.13. Montpellier **51**
3.14. Nancy **52**
3.15. Nantes (Pays de Loire) **53**
3.15.1. Angers (Pays de Loire) 54
3.15.2. Le Mans (Pays de Loire) 54
3.15.3. La Roche sur Yon (Pays de Loire) 55
3.16. Nice **55**
3.17. Poitiers **56**
3.18. Reims **56**
3.19. Rennes **57**
3.20. Rennes **58**
3.21. Strasbourg **59**
3.21.1. Site collaborant avec Strasbourg 59
3.22. Toulouse **60**
3.23. Tours **61**
3.24. Réunion **62**
3.25. Martinique **62**

1. Site coordonnateur

Site coordonnateur: ☒ Oui ☐ Non
Adresse du site : Centre de référence de l'Hypertension Pulmonaire
Hôpital Bicêtre
Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP – HP)
78 rue du Général Leclerc
94275 LE KREMLIN BICETRE Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
01 45 21 79 72	Pneumologie	Pr Marc Humbert ©	marc.humbert@aphp.fr
01 45 21 79 72	Pneumologie	Pr Gérald Simonneau (Professeur émérite)	gerald.simonneau@aphp.fr
01 45 21 79 72	Pneumologie	Pr Olivier Sitbon	olivier.sitbon@aphp.fr
01 45 21 78 75	Pneumologie	Dr Florence Parent	florence.parent@aphp.fr
01 45 21 78 76	Pneumologie	Dr Xavier Jais	xavier.jais@aphp.fr
01 45 21 79 76	Pneumologie	Pr David Montani	david.montani@aphp.fr
01 45 21 79 74	Pneumologie	Dr Laurent Savale	laurent.savale@aphp.fr
01 45 21 25 33	Pneumologie	Dr Sophie Bulifon	sophie.bulifon@aphp.fr
01 45 21 63 60	Gestionnaire base de données	Mme Laurence Rottat	laurence.rottat@aphp.fr
01 45 21 79 24	Conseillère en génétique	Mme Barbara Girerd	barbara.girerd@aphp.fr
01 45 21 71 72	Pharmacie	Dr Marie-Camille Chaumais	mariecamille.chaumais@aphp.fr
06 19 20 11 61	Infirmier conseil HTP	Mme Hélène Coulon	helene.coulon@aphp.fr
01 45 21 79 28	Infirmier conseil HTP	M. François Boivin	Joignable sur l'adresse mail de Mme Hélène Coulon
01 45 21 79 49	Infirmier conseil HTP	Mme Manon Drouet	Joignable sur l'adresse mail de Mme Hélène Coulon

1.1. Sites collaborant avec le site coordonnateur

1.1.1. Hôpital Cochin

Hôpital Cochin
27 rue Faubourg Saint-Jacques
75014 PARIS

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
01 58 41 20 31	Médecine Interne	Pr Luc Mouthon	luc.mouthon@aphp.fr
06 87 50 81 23	Médecine interne	Pr Nathalie Costedoat Chalumeau	nathalie.costedoat@gmail.com
01 58 41 13 21	Médecine interne	Dr Bertrand Dunogue	bertrand.dunogue@aphp.fr
01 58 41 14 61	Médecine interne	Dr Benjamin Terrier	benjamin.terrier@aphp.fr
01 58 41 14 55	Médecine interne	Dr Alexis Regent	alexis.regent@aphp.fr
01 58 41 41 17	Médecine interne	Dr Benjamin Chaigne	benjamin.chaigne@aphp.fr
01 58 41 23 06	Pharmacie	Dr Corinne Guérin	corinne guerin@aphp.fr

1.1.2. Hôpital HEGP

Hôpital Européen Georges-Pompidou (HEGP)
20 Rue Leblanc
75015 PARIS

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
01 56 09 57 36	Cardiologie congénitale adulte	Dr Laurence Iserin	laurence.iserin@aphp.fr
01 56 09 34 87	Pneumologie	Pr Olivier Sanchez	olivier.sanchez@aphp.fr
01 56 09 34 61	Pneumologie	Pr Guy Meyer	guy.meyer@aphp.fr
01 56 09 31 54	Pharmacie	Dr Marie-Caroline Loustalot	marie-caroline.loustalot@aphp.f
01 56 09 31 54	Pharmacie	Dr Adrien Borowik	adrien.borowik@aphp.fr

2. Site constitutif

Site constitutif : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du site :

Hôpital Marie Lannelongue
133 avenue de la Résistance
92350 LE PLESSIS ROBINSON

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
01 40 94 85 77	Chirurgie thoracique vasculaire et transplantation cardio-pulmonaire	Pr Elie Fadel ©	e.fadel@hml.fr
01 40 94 85 76	Chirurgie thoracique vasculaire et transplantation cardio-pulmonaire	Dr Dominique Fabre	d.fabre@hml.fr

01 40 94 86 95	Chirurgie thoracique vasculaire et transplantation cardio-pulmonaire	Pr Olaf Mercier	o.mercier@hml.fr
01 40 94 85 68	Chirurgie thoracique vasculaire et transplantation cardio-pulmonaire	Dr Sacha Mussot	s.mussot@hml.fr
01 40 94 24 03	Chirurgie thoracique vasculaire et transplantation cardio-pulmonaire	Dr Delphine Mitilian	d.mitilian@hml.fr
01 40 94 25 78	Pneumologie	Dr Adrian Crutu	a.crutu@hml.fr
01 40 94 25 03	Pneumologie	Dr Séverine Feuillet-Soummer	s.feuillet-soummer@hml.fr
01 40 94 25 64	Pneumologie	Dr Valentina Florea	v.florea@hml.fr
01 40 94 24 30	Pneumologie	Dr Jérôme Le Pavec	j.lepavec@hml.fr
01 40 94 22 79	Pneumologie	Dr Pauline Pradere	p.pradere@hml.fr
01 40 94 82 24	Pneumologie	Dr Gaëlle Dauriat	g.dauriat@hml.fr
01 40 94 82 07	Pneumologie	Dr Samuel Dolidon	s.dolidon@hml.fr
01 40 94 22 70	Pneumologie	Dr Pierre Gazengel	p.gazengel@hml.fr
01 40 94 25 06	Pharmacie	Dr. Guillaume Hebert	g.hebert@hml.fr
01 40 94 24 10	Pharmacie	Dr. Lorianne Gutermann	l.gutermann@hml.fr
01 40 94 86 41	Radiologie interventionnelle	Dr Philippe Brenot	p.brenot@hml.fr
01 40 94 87 65	Radiologie interventionnelle	Dr Carlos Garcia Alonso	c.garcia@hml.fr

3. Centre de Compétences Maladires Rares (CCMR)

3.1. Hôpital Necker (AP-HP)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 1
Cardiologie Congénitale et Pédiatrique
Hôpital Universitaire Necker Enfants malades
149 rue de Sèvres
75015 PARIS

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
01 44 49 43 44	Cardiologie congénitale et pédiatrique	Pr Damien Bonnet ©	damien.bonnet@aphp.fr
01 44 49 43 44	Cardiologie congénitale et pédiatrique	Dr Marilyne Lévy	marilyne.levy@ue3c.fr
01 44 49 51 94	Pharmacie	Dr Martine Postaire	martine.postaire@aphp.fr
01 44 49 53 58	Pharmacie	Dr Christine Broissand	christine.broissand@aphp.fr

3.2. Bordeaux (Nouvelle-Aquitaine)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 2
Hôpital du Haut Levêque
1 avenue Magellan
33604 PESSAC Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 57 65 62 67 05 57 65 64 28	Cardiologie	Dr François Picard ©	francois.picard@chu-bordeaux.fr
05 57 65 63 38	Pneumologie	Dr Elodie Blanchard	elodie.blanchard@chu-bordeaux.fr
05 57 65 63 38	Pneumologie	Dr Delphine Bourlier	delphine.bourlier@chu-bordeaux.fr
05 57 65 61 10	Cardio-Pédiatrie	Pr Jean-Benoit Thambo	jean-benoit.thambo@chu-bordeaux.fr
05 57 65 61 10	Cardio-Pédiatrie	Dr Xavier Iriart	xavier.iriart@chu-bordeaux.fr

3.3. Limoges (Nouvelle-Aquitaine)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 3 (3 sites LIMOGES)
Hôpital Dupuytren 2
Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 55 05 65 03	Médecine Interne	Dr Sylvain Palat ©	sylvain.palat@chu-limoges.fr
05 55 05 89 53	Cardiologie	Pr Victor Aboyans	victor.aboyans@chu-limoges.fr
05 55 05 63 31	Cardiologie	Dr Claude Cassat	claude.cassat@chu-limoges.fr
05 55 05 65 03	Médecine Interne	Pr Anne-Laure Fauchais	anne-laure.fauchais@chu-limoges.fr
05 55 05 38 73	Pneumologie et EFR	Dr Florent Favard	florent.favard@chu-limoges.fr
05 55 05 61 45	Pneumologie et EFR	Pr François Vincent	francois.vincent@unilim.fr
05 55 05 66 03	Pneumologie	Pr Boris Melloni	boris.melloni@unilim.fr
05 55 05 61 55	Pharmacie	Dr Agnes Cournede	Agnes.Cournede@chu-limoges.fr

Hôpital de la Mère et de l'Enfant
8 avenue Dominique Larrey
87042 LIMOGES Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 55 05 86 66	Cardio-Pédiatrie	Dr Laure Ponthier	laure.ponthier@chu-limoges.fr

3.4. Brest

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 4
Hôpital de la Cavale Blanche
Bd Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex 2

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 30 33 76 02	Pneumologie	Dr Cécile Tromeur ©	cecile.tromeur@chu-brest.fr
02 98 34 78 26	Cardiologie	Dr Yannick Jobic	yannick.jobic@chu-brest.fr
02 98 34 78 26	Cardiologie	Dr Romain Didier	romain.didier@chu-brest.fr
02 98 34 78 26	Cardiologie	Dr Florent Leven	florent.leven@chu-brest.fr
02 98 14 50 13	Pneumologie	Dr Irène Frachon	irene.frachon@chu-brest.fr

02 98 14 50 13	Pneumologie	Pr Francis Couturaud	francis.couturaud@chu-brest.fr
02 98 14 50 13	Pneumologie	Pr Christophe Leroyer	christophe.leroyer@chu-brest.fr
02 98 14 50 13	Pneumologie	Dr Christophe Gut-Gobert	christophe.gut-gobert@chu-brest.fr
02 98 14 50 13	Pneumologie et EFR	Dr Philippe Mialon	philippe.mialon@chu-brest.fr
02 98 34 51 93	Pneumologie	Dr Aude Barnier	aude.barnier@chu-brest.fr
02 98 33 76 88	Pneumologie	Dr Raphael Lemao	raphael.lemao@chu-brest.fr
02 98 34 76 00	Pharmacie	Dr Philippe Lorillon	philippe.lorillon@chu-brest.fr

3.5. Caen

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 5
Hôpital Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN Cedex 5.

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 31 06 46 77	Pneumologie	Pr Emmanuel Bergot ©	bergot-e@chu-caen.fr
02 31 06 46 77	Pneumologie	Dr Romain Magnier	magnier-r@chu-caen.fr
02 31 06 49 01	Cardio-Pédiatrie	Dr Pascale Maragnes	maragnes-p@chu-caen.fr
02 31 06 44 17	Cardiologie	Dr Eric Saloux	saloux-e@chu-caen.fr
02 31 06 30 50	Cardiologie	Dr Rémi Sabatier	sabatier-r@chu-caen.fr
02 31 06 51 18	Cardiologie	Pr Paul Milliez	milliez-p@chu-caen.fr
02 31 06 55 14	Cardiologie	Pr Farzin Beygui	beygui-f@chu-caen.fr
02 31 06 47 67	Cardiologie	Dr Fabien Labombarda	labombarda-f@chu-caen.fr
02 31 06 46 66	Pharmacie	Dr Marie Baudon	baudonlecame-m@chu-caen.fr

3.6. Clermont-Ferrand

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 6
Hôpital Gabriel Montpied
58 rue Montalembert
63003 CLERMONT FERRAND Cedex 1

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 73 75 14 12	Cardiologie	Dr Claire Dauphin ©	cdauphin@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 45 59	Cardiologie	Dr Aimé Amonchot	aamonchot@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 14 12	Cardiologie	Dr Romain Trésorier	rtresorier@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 14 12	Cardiologie	Dr Aurélie Chalard	achalard@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 16 53	Pneumologie	Pr Denis Caillaud	dcaillaud@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 07 50	Radiologue	Dr Lucie Cassagnes	lcassagnes@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 07 50	Médecine Interne	Dr Perrine Smets	psmets@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 07 50	Médecine Interne	Pr Marc André	mandre@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 15 77	Anesthésie	Dr Arthur Flipo	aflipo@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 15 77	Anesthésie	Dr Vedat Eljezi	veljezi@chu-clermontferrand.fr

Hôpital Estaing (CHU Clermont Ferrand)
1 Place Lucie Aubrac
63003 CLERMONT FERRAND Cedex 1

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 73 75 00 85	Médecine Interne	Pr Marc Ruivard	mruivard@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 07 50	Médecine Interne	Dr Vincent Grobost	vgrobost@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 07 50	Pédiatrie	Dr Guillaume Labbé	glabbe@chu-clermontferrand.fr
04 73 75 07 50	Réanimation Pédiatrique	Dr Benoît Bœuf	bboeuf@chu-clermontferrand.fr

04 73 75 07 97	Pharmacie	Dr Anne Boyer	aboyer@chu-clermontferrand.fr

3.7. Dijon (Bourgogne-Franche-Comté)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 7 Dijon
Hôpital François Mitterrand
CHU Dijon-Bourgogne
14 rue Paul Gaffarel
21079 DIJON Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 80 29 37 72	Pneumologie	Pr Philippe Bonniaud ©	philippe.bonniaud@chu-dijon.fr
03 80 29 37 72	Pneumologie	Dr Nicolas Favrolt	nicolas.favrolt@chu-dijon.fr
03 80 29 37 72	Pneumologie	Dr Nicolas Baudouin	nicolas.baudouin@chu-dijon.fr
03 80 29 37 72	Pneumologie	Dr Clio Camus	clio.camus@chu-dijon.fr
03 80 29 37 72	Pneumologie	Dr Claudio Rabec	claudio.rabec@chu-dijon.fr
03 80 29 35 36	Cardiologie	Dr Jean-Christophe Eicher	jean-christophe.eicher@chu-dijon.fr
03 80 28 14 35	Cardio-Pédiatrie	Dr Sylvie Falcon-Eicher	sylvie.falcon-eicher@chu-dijon.fr
03 80 29 34 32	Médecine Interne	Dr Sabine Berthier	sabine.berthier@chu-dijon.fr
03 80 29 33 11	Médecine Interne	Dr Géraldine Muller	geraldine.muller@chu-dijon.fr
03 80 29 37 50	Hépato-Entérologie	Dr Anne Minello	anne.minello@chu-dijon.fr
03 80 29 37 03	Hépato-Entérologie	Dr Marianne Latournerie	marianne.latournerie@chu-dijon.fr
03 80 29 55 63	Pharmacie	Dr Christelle Prudent	christelle.prudent@chu-dijon.fr

3.7.1. Besançon (Bourgogne-Franche-Comté)

Centre de compétence : ☐ Oui ☒ Non
Adresse du centre collaborant avec le CCMR 7 Dijon :
Hôpital Jean Minjoz
Service de pneumologie et d'Explorations Fonctionnelles
25030 BESANCON Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 81 66 88 02	Pneumologie	Dr Anne Gondouin	agondouin@chu-besancon.fr
03 81 66 94 63 03 81 66 81 85	Cardiologie	Pr Marie-France Séronde	marie-france.seronde2@univ-fcomte.fr
	Cardiologie	Dr Basile Mouhat	bmouhat@chu-besanon.fr
	Médecine Interne	Dr Nadine Meaux-Ruault	nmeauxruault@chu-besancon.fr
	Médecine Interne	Dr Helder Gil	hgil@chu-besancon.fr
	Hépatologue	Pr Thierry Thévenot	tthevenot@chu-besancon.fr
	Radiologue	Dr Franck Grillet	f1grillet@chu-besancon.fr
03 70 63 22 84	Pharmacie	Dr Anne-Laure Clairet	alclairet@chu-besancon.fr

3.8. Lyon (Rhône-Alpes)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 8
Hôpital Louis Pradel
28 avenue Doyen Lépine
69677 BRON Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 27 85 77 00	Pneumologie	Pr Jean-François Mornex ©	mornex@univ-lyon1.fr
04 27 85 77 00	Pneumologie	Pr Vincent Cottin	vincent.cottin@chu-lyon.fr
04 27 85 77 00	Pneumologie	Dr Julie Traclet	julie.traclet@chu-lyon.fr
04 27 85 77 00	Pneumologie	Dr Kais Ahmad	kais.ahmad@chu-lyon.fr
04 27 85 77 00	Attachée de recherche clinique (ARC)	Mme Sabrina Zeghmar	sabrina.zeghmar@chu-lyon.fr
04 27 85 77 00	Infirmière conseil HTAP	Mme Anne Guillemot	anne.guillemot@chu-lyon.fr
04 72 35 73 89	Cardio-Pédiatrie	Dr Sylvie Di Filippo	sylvie.di-filippo@chu-lyon.fr
04 72 35 78 71	Cardio-Pédiatrie	Dr Corinne Ducreux	corinne.ducreux@chu-lyon.fr
04 72 35 78 71	Cardio-Pédiatrie	Dr Claire Galoin-Bertail	claire.bertail-galoin@chu-lyon.fr
04 72 35 78 71	Cardio-Pédiatrie	Dr Magali Veyrier	magali.veyrier@chu-lyon.fr

04 72 35 78 71	Cardio-Pédiatrie	Dr Mohamed Bakloul	mohamed.bakloul@chu-lyon.fr
04 72 35 73 32	Hémodynamique	Dr Ségolène Turquier	segolene.turquier@chu-lyon.fr
04 72 35 72 45	Pharmacie	Dr Valentine Bréant	valentine.breant@chu-lyon.fr
04 72 35 72 45	Pharmacie	Dr Xavier Dode	xavier.dode@chu-lyon.fr

3.9. Grenoble (Rhône-Alpes)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 9
CHU Grenoble Alpes
CS10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
06 64 81 09 86	Pneumologie, responsable Cc	Pr Bruno Degano ©	bdegano@chu-grenoble.fr
06 85 42 48 43	Cardiologie, co-responsable Cc, angioplastie	Dr Hélène Bouvaist	hbouvaist@chu-grenoble.fr
06 81 31 97 81	Pneumologie	Pr. Christophe Pison	cpison@chu-grenoble.fr
04 76 76 87 32	Pneumologie	Dr Christel Saint Raymond	csaint-raymond@chu-grenoble.fr
	Pneumologie	Dr Sébastien Quetant	squetant@chu-grenoble.fr
04 76 76 67 53	Cardio-Pédiatrie	Dr Stéphanie Douchin	sdouchin@chu-grenoble.fr
04 76 76 88 88	Cardiologie - hémodynamique	Dr Estelle Vautrin	evautrin@chu-grenoble.fr
	Cardiologie - hémodynamique	Dr Nicolas Piliero	npiliero@chu-grenoble.fr
	Cardiologie - échographie	Dr Carole Saunier	csaunier@chu-grenoble.fr
	Cardiologie - HDJ	Dr Muriel Salvat	msalvat@chu-grenoble.fr
	Médecine Interne	Dr Bernard Imbert	bimbert@chu-grenoble.fr
	Radiologie - imagerie	Dr. Adrien Jankowski	ajankowski@chu-grenoble.fr
	Radiologie - angioplastie	Dr. Frédéric Thony	fthony@chu-grenoble.fr
	Pharmacie	Dr Hélène Pluchart	hpluchart@chu-grenoble.fr
	Pharmacie	Pr Pierrick Bedouch	pbedouch@chu-grenoble.fr

	Pharmacie	Dr Sophie Cerana	scerana1@chu-grenoble.fr
	ARC	Mme Marie Jondot	mjondot@chu-grenoble.fr
04 76 76 83 64	Infirmière de parcours	Mme Florence Curioz	ccurioz@chu-grenoble.fr

3.10. Saint-Etienne (Rhône-Alpes)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 10
CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord
Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique
Avenue Albert Raimond
42 270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 77 12 77 70	Pneumologie / Médecine vasculaire	Pr Laurent Bertoletti ©	laurent.bertoletti@chu-st-etienne.fr
04 77 12 77 70	Médecine Interne/ Médecine vasculaire	Pr Claire Le Hello	claire.lehello@chu-st-etienne.fr
04 77 12 77 70	Médecine vasculaire	Dr Cécile Duvillard	cecile.duvillard@chu-st-etienne.fr
04 77 12 77 70	Médecine vasculaire / CIC	Dr Elodie De Magalhaes	Elodie.DeMagalhaes@chu-st-etienne.fr
04 77 82 83 40	Cardiologie	Dr Benjamain Haber	benjamain.haber@chu-st-etienne.fr
04 77 82 83 40	Cardiologie	Dr Geoffrey Bayard	Geoffrey.Bayard@chu-st-etienne.fr
04 77 82 83 14	Pneumologie	Dr Isabelle Court Fortune	isabelle.court_fortune@chu-st-etienne.fr
04 77 82 83 42	Médecine Interne	Dr Jean-Baptiste Gaultier	j.baptiste.gaultier@chu-st-etienne.fr
04 77 82 83 00	Physiologie Clinique	Dr Stéphanie Chomette-Ballereau	stephanie.ballereau@chu-st-etienne.fr
04 77 82 83 00	Physiologie Clinique	Dr Paul-Benoît Poble	p.benoit.poble@chu-st-etienne.fr
04 77 42 63 47	Médecine Nucléaire	Dr Pierre-Benoît Bonnefoy	p.benoit.bonnefoy@chu-st-etienne.fr
04 77 82 80 70	Pharmacie	Dr Gwenael Monnier	gwenael.monnier@chu-st-etienne.fr
04 77 82 94 48	ARC	Mme Souad Bezzeghoud	souad.bezzeghoud@chu-st-etienne.fr

3.11. Lille (Hauts de France)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 11 – Lille (Hauts de France)
Institut Cœur Poumon
Bd du Pr Jules Leclercq
59037 LILLE Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 20 44 57 21	Cardiologie	Dr Pascal de Groote ©	pascal.degroote@chru-lille.fr
03 20 44 57 21	Cardiologie	Pr Nicolas Lamblin	nicolas.lamblin@chru-lille.fr
03 20 44 57 21	Cardiologie	Dr Marie Fertin	marie.fertin@chru-lille.fr
03 20 44 53 69	Cardio-Pédiatrie	Pr François Godart	francois.godart@chru-lille.fr
03 20 44 53 69	Cardio-Pédiatrie	Dr Ali Houeijeh	ali.houeijeh@chru-lille.fr
03 20 44 60 11	Pharmacie	Dr Marie Noelle Lefebvre	Marienoelle.lefebvre@chru-lille.fr

Hôpital Claude Huriez
Rue Michel Polonovski
59037 LILLE Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 20 44 42 96	Médecine Interne	Pr Eric Hachulla	Eric.hachulla@chru-lille.fr
03 20 44 42 95	Médecine Interne	Pr David Launay	david.launay@chru-lille.fr
03 20 44 54 79	Médecine Interne	Dr Vincent Sobanski	vincent.sobanski@chru-lille.fr

Hôpital Calmette
Bd du Pr Jules Leclercq
59037 LILLE Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 20 44 43 18	Pneumologie	Dr Jean-François Bervar	jean-francois.bervar@chru-lille.fr
03 20 44 43 11	Radiologie	Pr Martine Remy-Jardin	martine.remy@chru-lille.fr

3.11.1 Amiens (Hauts de France)

Centre de compétences : ☐ Oui ☒ Non
Adresse du centre collaborant avec le CCMR 11 Lille (Hauts de France) :

CHU AMIENS PICARDIE
Service de réanimation respiratoire
Site Sud – D408 – 80054 AMIENS Cedex 1

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 22 08 78 60	Pneumologie	Dr Isabelle Mayeux	mayeux.isabelle@chu-amiens.fr
03 22 45 58 69	Pharmacie	Dr Mohamed Belhout	mohamed.belhout@chu-amiens.fr
03 22 45 58 69	Pharmacie	Dr Sophie Boddaert	boddaert.sophie@chu-amiens.fr

3.12. Marseille (AP-HM)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 12
Hôpital Nord - CHU de Marseille
Chemin des Bourelly
13915 MARSEILLE Cedex 20

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 91 96 61 45 /45 /47	Pneumologie	Pr Martine Reynaud Gaubert ©	martine.reynaud@ap-hm.fr
	Pneumologie	Dr Berengère Coltey	berengere.coltey@ap-hm.fr
	Pneumologie	Dr Ana Nieves	Ana.nievesmartinez@ap-hm.fr
	Pneumologie	Dr Clarisse Gautier	Clarisse.GAUTIER@ap-hm.fr
	Pneumologie	Dr Julien Bermudez	Julien.BERMUDEZ@ap-hm.fr
04 91 96 81 99	Cardiologie	Pr Franck Paganelli	Franck.paganelli@ap-hm.fr
04 91 96 59 24	Cardiologie	Pr Franck Thuny	FranckRoland.thuny@ap-hm.fr
04 91 96 85 77	Cardiologie	Dr Marc Laine	Marc.laine@ap-hm.fr
04 91 96 87 75	Pharmacie	Dr Nathalie Colombini	nathalie.colombini@ap-hm.fr

Hôpital de la Timone –CHU de Marseille
264 rue Saint-Pierre
13005 MARSEILLE Cedex 05

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 91 38 75 88	Cardiologie	Pr Gilbert Habib	gilbert.habib@ap-hm.fr
04 91 38 75 88	Cardiologie	Dr Sébastien Renard	sebastien.renard@ap-hm.fr
04 91 38 67 50	Cardio-Pédiatrie	Dr Caroline Ovaert	caroline.ovaert@ap-hm.fr
04 91 38 67 50	Cardio-Pédiatrie	Dr Philippe Aldebert	philippe.aldebert@ap-hm.fr
04 91 38 40 90	Pharmacie	Dr Nicolas Delmotte	nicolas.delmotte@ap-hm.fr
04 91 38 40 90	Pharmacie	Dr Albert Darque	albert.darque@ap-hm.fr

3.12.1. Site collaborant avec Marseille (AP-HM)

Centre de compétence : ☐ Oui ☒ Non
Adresse du centre collaborant avec le CCMR 12 Marseille :

Hôpital Privé St Joseph
26 boulevard de Louvain
13008 MARSEILLE

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 91 80 67 85	Cardiologie	Dr Nicolas Michel	nmichel@hopital-saint-joseph.fr
04 91 80 67 85	Cardiologie	Dr Roger Rosario	rrosario@hopital-saint-joseph.fr
04 91 80 65 46	Pharmacie	Dr Elena Kiouris	ekiouris@hopital-saint-joseph.fr

3.13. Montpellier

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 13
Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 avenue Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER Cedex 5

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 67 33 60 91	Pneumologie	Pr Arnaud Bourdin ©	a-bourdin@chu-montpellier.fr

04 67 33 67 33	Pneumologie	Dr Clément Boissin	c-boissin@chu-montpellier.fr
04 67 33 66 43	Cardiologie Pédiatrique et	Dr Pascal Amedro	p-amedro@chu-montpellier.fr
04 67 33 59 53	Cardiologie	Pr François Roubille	f-roubille@chu-montpellier.fr
04 67 33 61 85	Cardiologie	Dr Charlène Bredy	c-bredy@chu-montpellier.fr
04 67 33 62 72	Cardiologie	Dr Pascal Battistela	p-battistella@chu-montpellier.fr
04 67 33 84 43	Médecine Interne	Pr Pierre Fesler	p-fesler@chu-montpellier.fr
04 67 33 63 34	Pharmacie	Dr Nicolas Terrail	n-terrail@chu-montpellier.fr

3.14. Nancy

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 14
Hôpitaux de Brabois - CHU de Nancy
Rue du Morvan
54511 VANDOEUVRE LES NANCY

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 83 15 40 21	Pneumologie	Pr Ari Chaouat ©	a.chaouat@chru-nancy.fr
03 83 15 40 21	Pneumologie	Pr François Chabot	f.chabot@chru-nancy.fr
03 83 15 40 21	Pneumologie	Dr Emmanuel Gomez	e.gomez@chru-nancy.fr
03 83 15 40 21	Pneumologie	Dr Anne Guillaumot	a.guillaumot@chru-nancy.fr
03 83 15 32 49	Cardiologie	Dr Christine Suty-Selton	c.suty-selton@chru-nancy.fr
03 83 15 32 49	Cardiologie	Dr Olivier Huttin	o.huttin@chru-nancy.fr
03 83 15 32 49	Cardiologie	Dr Gilles Bosser	g.bosser@chru-nancy.fr
03 83 15 40 60	Médecine interne	Pr Roland Jaussaud	r.jaussaud@chru-nancy.fr
03 83 15 36 14	Médecine Vasculaire	Pr Denis Wahl	d.wahl@chru-nancy.fr
03 83 15 36 14	Médecine Vasculaire	Pr Stéphane Zuily	s.zuily@chru-nancy.fr
03 83 15 44 10	Pharmacie	Dr Laure-Anne Arnoux	La.arnoux@chru-nancy.fr

3.15. Nantes (Pays de Loire)

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 15 (2 sites à Nantes).
Hôpital Laënnec CHU de Nantes (Site 1)
Boulevard Jacques - Monod
Saint-Herblain
44093 NANTES Cedex 1

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 40 16 52 35	Pneumologie	Dr Delphine Horeau-Langlard ©	delphine.horeaulanglard@chu-nantes.fr
02 40 16 52 35	Pneumologie	Dr Emmanuel Eschapasse	emmanuel.eschapasse@chu-nantes.fr
02 40 16 52 35	Réanimation Pneumologie	Dr Sandrine Jaffré	sandrine.jaffre@chu-nantes.fr
02 40 16 55 89	Hémodynamique	Pr Patrice Guerin	patrice.guerin@chu-nantes.fr
02 40 16 55 89	Hémodynamique	Dr Julien Plessis	julien.plessis@chu-nantes.fr
02 40 16 53 75	Cardio-Pédiatrie	Dr Laurianne Le Gloan	laurianne.legloan@chu-nantes.fr
02 40 16 55 22	Cardiologie	Dr Nicolas Piriou	nicolas.piriou@chu-nantes.fr
02 40 08 33 55	Médecine interne	Pr Christian Agard	christian.agard@chu-nantes.fr
02 40 16 56 14	Radiologue	Dr Renan Liberge	renan.liberge@chu-nantes.fr
02 40 16 52 35	Pneumologue	Dr Stéphanie Diriou	stephanie.dirou@chu-nantes.fr
02 40 16 52 35	Pneumologue	Dr Charlotte Bry	charlotte.bry@chu-nantes.fr
02 40 16 55 36	Pharmacie	Dr Camille Bouchand	Camille.bouchand@chu-nantes.fr
02 40 16 53 61	Infirmière coordinatrice	Mme Catherine Creach	catherine.creach@chu-nantes.fr

Hôpital Hôtel Dieu - CHU Nantes (Site 2)
1 Place Alexis - Ricordeau
44093 NANTES Cedex 1

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 40 08 33 39	Médecine interne	Pr Christian Agard	christian.agard@chu-nantes.fr
02 40 08 70 25	Anesthésiste	Dr Thierry Lepoivre	thierry.lepoivre@chu-nantes.fr

02 40 08 32 45	Généticien	Dr Bertrand Isidor	bertrand.isidor@chu-nantes.fr

3.15.1. Angers (Pays de Loire)

Centre de compétence : ☐ Oui ☒ Non
Adresse du centre collaborant avec le CCMR 15 Nantes (Pays de Loire) :

CHU Angers
4 rue Larrey
49100 ANGERS

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 41 35 36 95	Pneumologie	Pr Frédéric Gagnadoux	frgagnadoux@chu-angers.fr
02 41 35 36 95	Pneumologie	Dr Caroline Marien	Caroline.Marien@chu-angers.fr
02 41 35 77 00	Médecine interne	Dr Christian Lavigne	chlavigne@chu-angers.fr
02 41 35 77 00	Dr Geoffrey Urbanski	Dr Geoffrey Urbanski	Geoffrey.Urbanski@chu-angers.fr
02 41 35 33 84	Cardiologie - hémodynamique	Dr Wissam Abi-khalil	wiabikhalil@chu-angers.fr
02 41 35 48 54	Cardiologie – échographie IRM	Dr Loïc Bière	lobiere@chu-angers.fr
02 41 35 35 44 02 41 34 47 94	Pharmacie	Dr Véronique Le Pecheur	VeLePecheur@chu-angers.fr

3.15.2. Le Mans (Pays de Loire)

Centre de compétence : ☐ Oui ☒ Non
Adresse du centre collaborant avec le CCMR 15 Nantes (Pays de Loire) :

CH Le Mans
194 avenue Rubillard
72037 LE MANS Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 43 43 43 45	Pneumologie	Dr François Goupil	fgoupil@ch-lemans.fr
02 43 43 43 45	Pneumologie	Dr Audrey Paris	aparis@ch-lemans.fr
02 43 43 43 45	Pneumologie	Dr Marie Jouvenot	mjouvenot@ch-lemans.fr
02 43 43 26 81	Cardiologie-hemodynamique	Dr François Vinchon	fvinchon@ch-lemans.fr
02 43 43 44 03	Cardiologie-Cardiopathies congénitales	Dr Maud Legrand	mlegrand@ch-lemans.fr
02 43 43 44 03	Cardiologie-echocardiographie	Dr Marie Le Nezet	mlenezet@ch-lemans.fr

02 43 43 38 44	Médecine interne	Dr Besançon Bergelin	abesancon-bergelin@ch-lemans.fr
02 43 43 43 76	Pharmacie	Dr Hélène Perrier	hperrier@ch-lemans.fr

3.15.3. La Roche sur Yon (Pays de Loire)

Centre de compétence : ☐ Oui ☒ Non
Adresse du centre collaborant avec le CCMR 15 Nantes (Pays de Loire) :
Centre Hospitalier Départemental (CHD)
Les Oudairies
85000 LA ROCHE SUR YON

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 51 44 61 75	Cardiologue	Dr Emmanuel Boiffard	Emmanuel.boiffard@chd-vendee.fr
02 51 4 4 61 61	Pneumologue	Dr Frédéric Bontemps	Frederic.bontemps@chd-vendee.fr
02 51 44 62 16	Pharmacie	Dr Yannick Poirier	yannick.poirier@chd-vendee.fr
02 51 44 62 16	Pharmacie	Dr Jean-Christophe Freville	jean-christophe.freville@chd-vendee.fr

3.16. Nice

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 16
Hôpital Pasteur 1 - CHU de Nice
30, Avenue de la voie romaine
CS 51069
06001 NICE Cedex 1

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
04 92 03 77 67	Pneumologie	Dr Céline Sanfiorenzo ©	sanfiorenzo.c@chu-nice.fr
04 92 03 77 33	Cardiologie	Dr Delphine Baudouy	baudouy.d@chu-nice.fr
04 92 03 77 33	Cardiologie	Pr Emile Ferrari	ferrari.e@chu-nice.fr
04 92 03 77 67	Pneumologie	Dr Sylvie Leroy	leroy.s2@chu-nice.fr
04 92 03 58 23	Médecine Interne	Dr Viviane Queyrel	queyrel.v@chu-nice.fr
04 92 03 72 00	Pharmacie	Dr Katia Muller	muller.k@chu-nice.fr
04 92 03 72 00	Pharmacie	Dr Aline Babe	babe.a@chu-nice.fr

3.17. Poitiers

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 17
CHU - La Milétrie
2 rue de la Milétrie
86021 POITIERS Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 49 44 44 22	Médecine Interne	Pr Pascal Roblot ©	pascal.roblot@chu-poitiers.fr
05 49 44 44 74	Pneumologie	Pr Jean-Claude Meurice	jean-claude.meurice@chu-poitiers.fr
05 49 44 35 70	Médecine vasculaire	Dr Magali Croquette	magali.croquette@chu-poitiers.fr
05 49 44 35 70	Médecine vasculaire	Dr Jean-Eudes Trihan	jean-eudes.trihan@chu-poitiers.fr
05 49 44 44 42	Cardiologie	Dr Elisa Larrieu	elisa.larrieu-ardilouze@chu-poitiers.fr
05 49 44 44 22	Médecine Interne	Dr Mickael Martin	mickael.martin@chu-poitiers.fr
05 49 44 38 01	Pharmacie	Dr Mathieu Bay	mathieu.bay@chu-poitiers.fr

3.18. Reims

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 18
CHU de REIMS
47 rue Cognacq Jay
51092 REIMS Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 26 78 84 32	Cardio Pédiatrique & Congénitale	Pr Pierre Mauran ©	pmauran@chu-reims.fr
03 26 78 94 22	Médecine Interne	Dr Amélie Servettaz	aservettaz@chu-reims.fr
03 26 78 94 22	Médecine Interne	Dr Violaine Laurant-Noël	vnoel@chu-reims.fr
03 26 78 71 48	Cardiologie	Pr Damien Metz	dmetz@chu-reims.fr
03 26 78 71 49	Cardiologie	Dr Sophie Tassan-Mangina	stassanmangina@chu-reims.fr
03 26 78 79 50	Cardiologie	Dr Frédéric Torossian	ftorossian@chu-reims.fr
03 26 78 76 14	Pneumologie	Dr Sandra Dury	sdury@chu-reims.fr

03 26 78 89 80	Génétique	Dr Céline Violle Poirsier	cpoirsier@chu-reims.fr
03 26 83 26 85	Pharmacien	Philippe Benoit	philippebenoit@chu-reims.fr

3.19. Rennes

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 19
CHU Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 99 28 24 73	Cardiologie	Dr Céline Chabanne ©	celine.chabanne@chu-rennes.fr
02 99 28 78 21	Cardiologie	Dr Elise Paven	elise.paven@chu-rennes.fr
02 99 28 24 78	Pneumologie	Pr Stephane Jouneau	stephane.jouneau@chu-rennes.fr
02 99 28 25 26	Pneumologie et EFR	Dr Stéphanie Guillot	stephanie.guillot@chu-rennes.fr
02 99 28 42 61	Radiologue	Dr Catherine Meunier	catherine.meunier@chu-rennes.fr
02 99 28 42 61	Radiologue	Dr Pierre Lentz	pierre.lentz@chu-rennes.fr
02 99 28 42 61	Radiologue	Pr Mathieu Lederlin	mathieu.lederlin@chu-rennes.fr
+33 299284363	Pharmacie	Dr Elizabeth Polard-Riou	elizabeth.polard@chu-rennes.fr
02 99 28 42 50	Pharmacie	Dr Caroline Lebert	caroline.lebert@chu-rennes.fr

Hôpital Sud
16 boulevard de Bulgarie
35000 RENNES

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 99 26 71 28	Médecine Interne	Pr Patrick Jego	patrick.jego@chu-rennes.fr
02 99 26 71 40	Rhumatologue	Pr Aleth Perdriger	aleth.perdriger@chu-rennes.fr

3.20. Rennes

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 20 (2 sites)
Hôpital Charles Nicolle/Bois Guillaume – CHU Rouen (Tête de réseau)
76031 ROUEN Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 32 88 82 32	Cardiologie	Pr Fabrice Bauer ©	fabrice.bauer@chu-rouen.fr
02 32 88 82 47	Pneumologie	Dr Stéphane Dominique	stephane.dominique@chu-rouen.fr
02 32 88 90 83	Pneumologie	Dr Catherine Viacroze	catherine.viacroze@chu-rouen.fr
02 32 88 90 83	Pneumologie	Dr Elise Artaud-Macari	elise.artaud-macari@chu-rouen.fr
02 32 88 90 83	Cardiologie	Dr Dominique Schleifer	dominique.mouton-schleifer@chu-rouen.fr
02 32 88 81 97	Chirurgie cardiaque	Dr Arnaud Gay	arnaud.gay@chu-rouen.fr
02 32 88 87 55	Cardio-Pédiatrie	Dr Isabelle Durand	isabelle.durand@chu-rouen.fr
02 32 88 82 32	Cardiologie	Dr Olivier Raitière	olivier.raitiere@outlook.com
02 32 88 82 16	Cardio-Pédiatrie	Dr Elise Barre	elise.barre@chu-rouen.fr
02 32 88 82 07	Pharmacie	Dr Damien Fuss	damien.fuss@chu-rouen.fr

Groupe Hospitalier du Havre
BP 24 76083 Le Havre Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 32 73 31 95 07 85 54 16 52	Pneumologie	Pr Bouchra Lamia	Bouchra.lamia@ch-havre.fr Bouchra.lamia@chu-rouen.fr
02 32 88 82 32	Cardiologie	Dr Ménager Gangloff	clarisse.menager-gangloff@ch-havre.fr
02 32 73 33 90	Pharmacie	Dr Nelly Hurelle	Nelly.hurelle@ch-havre.fr

3.21. Strasbourg

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 21
Nouvel Hôpital civil
1 place de l'hôpital
67000 STRASBOURG

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 69 55 06 46	Pneumologie	Dr Marianne Riou ©	marianne.riou@chru-strasbourg.fr
03 69 55 06 46	Pneumologie	Dr Matthieu Canuet	matthieu.canuet@chru-strasbourg.fr
03 69 55 06 86	Pneumologie	Pr Romain Kessler	romain.kessler@chru-strasbourg.fr
03 69 55 08 47	Pneumologie (EFR)	Dr Irina Enache	irina.enache@chru-strasbourg.fr
03 69 55 11 47	Pneumologie	Dr Armelle Schuller	armelle.schuller@chru-strasbourg.fr
03 69 55 13 73	Pneumologie	Dr Tristan Degot	tristan.degot@chru-strasbourg.fr
03 69 55 09 62	Cardiologie	Dr Annie Trinh	annie.trinh@chru-strasbourg.fr
03 69 55 08 47	Cardiologie (physiologie)	Dr Samy Talha	samy.talha@chru-strasbourg.fr
03 69 55 11 90	Pharmacie	Dr Anne Dory	anne.dory@chru-strasbourg.fr
03 69 55 11 90	Pharmacie	Dr Dominique Paya	Dominique.Paya@chru-strasbourg.fr

Hôpital Hautepierre
1 avenue Molière
67098 STRASBOURG Cedex 2

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 88 12 74 99	Cardio-Pédiatrie	Dr Laurent Bonnemains	laurent.bonnemains@chru-strasbourg.fr

3.21.1. Site collaborant avec Strasbourg

Centre de compétence : ☐ Oui ☒ Non
Adresse du centre collaborant avec le CCMR 21 STRASBOURG :

Cabinet de cardiologie fœtale pédiatrique et congénitale
1 rue du conseil de XV 67000 STRASBOURG

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 88 34 23 23	Cardio-Pédiatrie	Dr Céline Gronier	gronierradojevic@orange.fr
03 88 34 23 23	Cardiologie	Dr Jelena Radojevic	gronierradojevic@orange.fr

Institut cardiovasculaire de Strasbourg
10, rue François Epailly 67016 STRASBOURG

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
03 88 36 52 82	Cardiologie	Dr Paola Goette-Di Marco	Secretariat.cardio@ics.clinique-rhena.fr

3.22. Toulouse

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 22 (4 sites)
Hôpital Larrey - CHU Toulouse
24 chemin de Pouvourville - TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 67 77 17 09	Pneumologie	Dr Grégoire Prevot ©	prevot.g@chu-toulouse.fr
05 67 77 18 50	Pneumologie	Pr Alain Didier	didier.a@chu-toulouse.fr
05 67 77 17 39	Pneumologie	Dr Elise Noël Savina	noel-savina.e@chu-toulouse.fr
05 61 32 28 81	Radiologie	Dr Samia Collot	Collot.s@chu-toulouse.fr
05 67 77 17 56 DECT 43257	Pharmacie	Dr Isabelle Récoché-Lissorgues	recoche.i@chu-toulouse.fr

Hôpital Rangueil - CHU Toulouse
1 avenue du Professeur Jean Poulhès
TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex 9

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 61 32 24 38	Médecine vasculaire	Dr François-Xavier Lapebie	lapebie.fx@chu-toulouse.fr
05 67 77 20 30	Cardiologie	Dr Nathalie Souletie	souletie.n@chu-toulouse.fr
05 67 77 20 30	Cardiologie	Dr Olivier Lairez	lairez.o@chu-toulouse.fr
05 61 32 36 13	Médecine Interne	Pr Laurent Alric	alric.l@chu-toulouse.fr

05 61 32 24 61	Pharmacie	Dr Caroline Sorl	sorli.c@chu-toulouse.fr

Hôpital des Enfants - CHU Toulouse
330 avenue de Grande Bretagne - TSA 70034
31059 TOULOUSE

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 34 55 85 96	Cardio-Pédiatrie	Pr Philippe Acar	acar.p@chu-toulouse.fr
05 34 55 85 96	Cardio-Pédiatrie	Dr Yves Dulac	dulac.y@chu-toulouse.fr
05 34 55 85 96	Cardio-Pédiatrie	Dr Clément Karsenty	karsenty.cl@chu-toulouse.fr
05 67 77 10 59	Pharmacie	Dr Caroline Viard	viard.caroline@chu-

Hôpital Purpan (Paule De Viguier) - CHU Toulouse (Site rétrocessions)
330 avenue de Grande Bretagne - TSA 70034
31059 TOULOUSE

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 67 77 10 73	Pharmacie	Dr Frédéric Eyvrard	eyvrard.f@chu-toulouse.fr
05 67 77 10 73	Pharmacie	Dr Caroline Sorli	sorli.c@chu-toulouse.fr

3.23. Tours

Centre de compétence : ☒ Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 23
Hôpital Bretonneau - CHRU de Tours
2 boulevard Tonnellé
37044 TOURS Cedex 9

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 47 47 98 33	Pneumologie	Dr Pascal Magro ©	magro@med.univ-tours.fr
02 47 47 37 87	Pneumologie	Pr Patrice Diot	diot@med.univ-tours.fr
02 47 47 37 87	Pneumologie	Dr Julie Mankikian	j.mankikian@chu-tours.fr
02 47 47 37 87	Pneumologie	Pr Sylvain Marchand-Adam	s.marchandadam@univ-tours.fr
02 47 47 47 84	Réanimation	Dr Annick Legras	a.legras@chu-tours.fr
02 47 47 98 19	Médecine interne	Dr Elisabeth Diot	ediot@med.univ-tours.fr

02 47 47 88 50	Génétique	Pr Annick Toutain	annick.toutain@univ-tours.fr
02 18 37 06 13	Conseillère en génétique	Mme Viviane Himily	v.himily@chu-tours.fr
02 47 47 97 90	Echocardiographie	Pr Frédéric Patat	frederic.patat@chu-tours.fr
02 47 47 88 33	Echocardiographie Cardiologie	Dr Aurélia Ros	a.ros@chu-tours.fr
02 47 47 46 50	Cardiologie, cardiopathies	Dr Fanny Dion	F.DION@chu-tours.fr
02 47 47 47 55	Cardiopédiatrie	Dr Bruno Lefort	bruno.lefort@univ-tours.fr
02 47 47 56 50	Cardiologie, maladie thrombo-embolique	Dr Gérard Pacouret	g.pacouret@chu-tours.fr
02 47 47 38 09	Pharmacie	Dr Catherine Cade	c.cade@chu-tours.fr

3.24. Réunion

Centre de compétence : ☒Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 24
Groupe Hospitalier Sud Réunion
BP 350 – 97448 SAINT PIERRE Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
02 62 35 91 75	Pneumologie/ Médecine Interne	Dr Patrice Poubeau ©	patrice.poubeau@chu-reunion.fr
	Pneumologie	Dr Eric Huchot	eric.huchot@chu-reunion.fr
	Cardiologie	Dr Olivier Geoffroy	olivier.geoffroy@chu-reunion.fr
	Cardio-Pédiatrie	Dr Karim Jamal-Bey	karim.jamalbey@chu-reunion.fr

3.25. Martinique

Centre de compétence : ☒Oui ☐ Non
Adresse du centre : CCMR 25
Hôpital Pierre Zobda-Quitman
BP 632 - 97261 FORT DE FRANCE Cedex

Téléphone	Spécialité	Médecins référents	E-mail
05 96 30 64 10	Cardiologie	Dr Jocelyn Inamo ©	jocelyn.inamo@chu-martinique.fr
05 96 55 23 51	Médecine interne	Dr Christophe Deligny	christophe.deligny@chu-martinique.fr

05 96 30 64 10	Hémodynamicien	Dr Julien Fabre	julien.fabre@chu-martinique.fr
05 96 30 64 10	Hémodynamicien	Dr Andrea Rami	andrea.rami@chu-martinique.fr
05 96 30 64 10	Hémodynamicien	Dr Philippe Cohen-Tenoudji	PhilippeElie.COHEN-TENOUDJI@chu-martinique.fr
05 96 30 64 10	Echocardiographiste	Dr Astrid Monfort	Astrid.Monfort@chu-martinique.fr
05 96 55 21 85	Radiologie	Dr Mehdi Mejdoubi	mehdi.mejdoubi@chu-martinique.fr
05 96 55 23 61	Pneumologie	Dr José Zecler	jose.zecler@chu-martinique.fr
05 96 55 96 57	Cardio-Pédiatrie	Dr Hugues Lucron	hugues.lucron@chu-martinique.fr
05 96 55 21 35	Pharmacie	Dr Franck Michel	franck.michel@chu-martinique.fr

6.6 Annexe 6. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Drs Savale et Jaïs, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire (AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex), sous la direction du Pr Humbert (directeur du CR).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Laurent SAVALE, pneumologue, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Xavier JAÏS, pneumologue, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Barbara GIRERD, conseillère en génétique, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Marie-Camille CHAUMAIS, Pharmacienne, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Pr Damien BONNET, cardio-pédiatre, CHU Necker, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Laurent BERTOLETTI, Pneumologue, Hôpital Nord, CHU Saint Etienne
- Pr Philippe BONNIAUD, pneumologue, CHU Dijon
- Pr Arnaud BOURDIN, pneumologue, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier
- Dr Mathieu CANUET, pneumologue, Hôpital Hautepierre, CHU Strasbourg
- Dr Céline CHABANNE, cardiologue, CHU Pontchaillou, Rennes
- Pr Ari CHAOUAT, pneumologue, Hôpitaux de Brabois, CHU Nancy
- Pr Vincent COTTIN, pneumologue, Hôpital Louis Pradel, CHU Lyon
- Mme Hélène COULON, IDE coordinatrice centre de référence de l'HTP
- Dr Pascal DE GROOTE, pneumologue, CHU Lille
- Dr Nicolas FAVROLT, pneumologue, CHU Dijon
- Mme Mélanie GALLANT-DEWAVRIN, association HTaPFrance
- Pr Eric HACHULLA, médecine interne , CHU Lille
- Dr Sébastien HASCOET, cardiopédiatre , Hôpital Marie Lannelongue
- Pr Marc HUMBERT, pneumologue, CHU Bicêtre, Le Kremlin- Bicêtre
- Pr Jocelyn INAMO, CHU Fort de France
- Pr David LAUNAY, médecine interne , CHU Lille
- Dr Jérôme LE PAVEC, pneumologue, Hôpital Marie Lannelongue
- Pr Pierre MAURAN, cardiologue, CHU de Reims
- Dr Pamela MOCERI, cardiologue , CHU Nice
- Pr David MONTANI, pneumologue, CHU Bicêtre, Le Kremlin- Bicêtre
- Pr Jean-François MORNEX, pneumologue, Hôpital Louis Pradel, CHU Lyon
- Pr Christophe PISON, pneumologue, CHU Grenoble Alpes
- Dr Patrice POUBEAU, Groupe Hospitalier Sud réunion
- Dr Grégoire PREVOT, Hôpial Larrey, CHU de Toulouse
- Pr Martine REYNAUD-GAUBERT, pneumologue, Hôpital Nord, CHU de Marseille
- Pr Laurent RIGAL, médecin généraliste professeur à Paris Sud et responsable du département de médecine générale.
- Mme Laure ROSE, présidente de l'association HTaPFrance
- Pr Marie-Victoire SENAT, Gynécologue Obstétriciene, CHU Bicêtre
- Pr Olivier SITBON, pneumologue, CHU Bicêtre

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

7 Références bibliographiques

Boucly A, O'Connell C, Savale L, O'Callaghan DS, Jaïs X, Montani D, et al. [Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 2016 Jan;45(1):20–8.

Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017 Aug;50(2).

Evans JDW, Girerd B, Montani D, Wang X-J, Galiè N, Austin ED, Elliott G, Asano K, Grünig E, Yan Y, Jing Z-C, Manes A, Palazzini M, Wheeler LA, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB, Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Gräf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 129–137.

Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1)

Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 903–975.

Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery J-L, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ, AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 834–844.

Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1).

Girerd B, Montani D, Jaïs X, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, Savale L, Parent F, Coulet F, Godinas L, Lau EM, Tamura Y, Sitbon O, Soubrier F, Simonneau G, Humbert M. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 541–552.

Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1).

Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2017; 50.

Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, Kühn C, Savale L, Klepetko W. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1).

Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani H-A, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1)

Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, Wikström G, Rådegran G, SveFPH and SPAHR. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2017;

Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, Dorfmüller P, Seferian A, Lau EM, Eyries M, Le Pavec J, Parent F, Bonnet D, Soubrier F, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5: 125–134.

Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, Trembath RC, Loyd JE. Genetics and

genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1)

Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, Ivy DD, Berger RMF. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1).

Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jaïs X, Fabre D, O'Connell C, Montani D, Stephan F, Sitbon O, Simonneau G, Dartevelle P, Humbert M, Fadel E. Impact of High-Priority Allocation on Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104: 404–411.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1)

Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2522–2533.

Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M, Stockbridge NL, Wilkins MR, Zamanian RT, Rubin LJ. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019 Jan 24;53(1)