

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## Hypertension artérielle pulmonaire

[Synthèse à destination du médecin traitant](#)

[Texte du PNDS](#)

[Liste des actes et prestations](#)

**GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# Hypertension artérielle pulmonaire Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare

Novembre 2007

Ce guide-médecin est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service communication  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en novembre 2007

© Haute Autorité de Santé – 2007

---

# Sommaire

Liste des abréviations .....	4
1. Synthèse médecin généraliste .....	5
2. Définition de l' hypertension artérielle pulmonaire.....	7
3. Introduction.....	8
4. Diagnostic .....	9
5. Prise en charge thérapeutique.....	14
6. Suivi en l'absence de complication.....	27
7. Prise en charge des évènements pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie .....	29
Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration du PNDS .....	32
Annexe 2. Classification des hypertensions artérielles pulmonaires .....	33
Annexe 3. Examens complémentaires à réaliser au bilan initial et pendant le suivi.....	35
Annexe 4. Algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTAP .....	37
Références .....	38

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AVK	Antivitamines K
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
ETT	Échographie cardiaque transthoracique couplée au Doppler
HAS	Haute Autorité de Santé
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
INR	<i>International normalized ratio</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NOIAN	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PDE-5	Phosphodiesterase de type 5
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RAP	Résistances artérielles pulmonaires
SaO <sub>2</sub>	Saturation en oxygène
VIT	Vitesse du flux de régurgitation tricuspide

## 1. Synthèse médecin généraliste

- 1) Le diagnostic doit être évoqué devant une dyspnée d'effort inexplicquée (au terme d'un bilan standard), associée ou non à des lipothymies et/ou à des signes d'insuffisance cardiaque droite ou survenant dans une population à risque de développer une HTAP (sclérodémie, prise d'anorexigène, infection par le VIH, hypertension portale, cardiopathie congénitale avec *shunt* gauche-droit, cas familial d'HTAP).
- 2) Le diagnostic est suspecté par l'échographie cardiaque, mais doit être confirmé systématiquement par un cathétérisme cardiaque droit.
- 3) L'annonce diagnostique et le bilan initial doivent être réalisés dans le centre de référence national et/ou son réseau de correspondants.
- 4) L'évaluation de la sévérité de la maladie repose sur l'analyse de données cliniques (classe fonctionnelle de la NYHA, test de marche de 6 minutes) et hémodynamiques qui guideront le choix thérapeutique.
- 5) La prise en charge de la maladie est multidisciplinaire et continue, au mieux coordonnée par le centre de référence et/ou son réseau de correspondants<sup>1</sup> en articulation avec le médecin traitant et les professionnels de santé de proximité.
- 6) Cette maladie reste une affection sévère. Malgré les progrès thérapeutiques actuels, il n'existe pas de traitement curatif. L'efficacité des thérapeutiques instaurées doit donc être évaluée dans le centre de référence et/ou son réseau de correspondants au minimum une fois par an.

---

<sup>1</sup> La circulaire N° DHOS/O4/2007/153 du 13 avril 2007 a pour but d'organiser progressivement le maillage territorial avec des structures déjà existantes de prise en charge qui seront identifiées sous le nom de « centres de compétences ». Ces centres de compétences ont pour vocation d'assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile, et de participer à l'ensemble des missions des centres de référence.

- 7) Les traitements de l'HTAP sont des traitements à vie. Ils ne doivent jamais être arrêtés sans l'avis du centre de référence ou de compétence.
- 8) Les points clés de la surveillance clinique sont la classe fonctionnelle de la NYHA, le test de marche de 6 minutes et les signes d'insuffisance cardiaque droite.
- 9) Les complications pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie doivent être prises en charge le plus rapidement possible, et doivent être discutées le cas échéant pour un renforcement thérapeutique.
- 10) Le patient et son entourage doivent pouvoir avoir accès tout au long de l'évolution de la maladie à un suivi psychologique parallèlement à la relation médicale, certains patients nécessitant une prise en charge psychiatrique.
- 11) La transplantation pulmonaire doit être discutée le plus précocément possible en cas d'échec d'un traitement médical maximal.
- 12) L'existence d'une association de patients spécifique à cette affection devra être portée à la connaissance de chaque patient (association HTAPFrance.com).

## 2. Définition de l' hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave, caractérisée par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. Elle est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos ou supérieure à 30 mmHg à l'effort.

Cette maladie peut survenir de façon sporadique (HTAP idiopathique), dans un contexte familial (HTAP familiale) ou compliquer l'évolution de certaines pathologies (connectivite, cardiopathie congénitale, hypertension portale, infection par le VIH) ou enfin être associée à certaines situations particulières (prise d'anorexigènes).

### **Le diagnostic est effectué dans les circonstances suivantes :**

- 1) 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.
- 2) Dépistage systématique par une échographie cardiaque dans des populations à haut risque de développer une HTAP (sclérodémie, parents du premier degré d'un patient atteint d'une HTAP familiale, individu ayant une mutation BMPR2 connue, cardiopathies congénitales avec *shunt* gauche-droit, hypertension portale au moment du bilan prégreffe hépatique).
- 3) Dépistage par une échographie cardiaque au cours de l'évolution de certaines pathologies respiratoires chroniques (fibrose pulmonaire, bronchopathie chronique obstructive, sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, etc.) lorsque les symptômes sont disproportionnés par rapport à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle.
- 4) Le diagnostic est confirmé par le cathétérisme cardiaque droit qui doit être réalisé dans tous les cas.

Le diagnostic d'HTAP étant posé, le droit à l'ALD est acquis. Le protocole doit être revu tous les 5 ans ou plus souvent si l'évolution le justifie.



### 3. Introduction

L'objectif de ce Protocole de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade admis en ALD au titre de l'ALD 5 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

C'est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient. Un protocole de diagnostic et de soins pour une maladie rare ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques : toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce PNDS reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient souffrant d'HTAP, celle-ci se faisant principalement dans le centre de référence national et/ou son réseau de correspondants. Il sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Il a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Haute Autorité de santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2006

## 4. Diagnostic

### 4.1 Objectifs

- Détecter et confirmer l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Classer l'hypertension artérielle pulmonaire en recherchant une éventuelle pathologie associée.
- Évaluer la sévérité et les conséquences socioprofessionnelles ou scolaires de la maladie.

### 4.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, et sont effectués dans le centre de référence national et/ou son réseau de correspondants régional, 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 ou interniste).
- Médecin généraliste.
- Infirmier(ère) référent(e) au sein du centre.
- Kinésithérapeute pour bilans articulaire et musculaire, rééducation motrice et respiratoire Diététicien(ne) pour une information sur les régimes éventuels à suivre (désodés, etc).
- Psychologue et si nécessaire psychiatre.
- Autres spécialistes souvent impliqués : intervenants du laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire (médecin physiologiste respiratoire, technicien), radiologue, médecin nucléaire.
- Si besoin : chirurgien thoracique, gastro-entérologue, endocrinologue, hématologue.
- Autre professionnel : assistante sociale.

### 4.3 Détection de l'HTAP

Elle repose sur la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique couplée au Doppler (ETT) effectuée :

- En cas de suspicion clinique d'hypertension pulmonaire.
- Dans le cadre d'un dépistage chez les patients asymptomatiques à haut risque (individus avec une mutation BMPR2 connue, parents au premier degré d'un patient atteint d'HTAP familiale, sclérodermie, cardiopathie congénitale avec *shunt* gauche-droit, hypertension portale au moment du bilan prégreffe hépatique).

L'ETT permet de rechercher une élévation de la pression artérielle pulmonaire par l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), évaluée par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide ( $V_{IT}$ ). Si la  $V_{IT}$  excède 2,5 m/s, l'avis du centre de référence ou d'un centre de compétence doit être sollicité.

L'ETT peut également montrer une dilatation des cavités droites associée ou non à un mouvement paradoxal du septum interventriculaire et l'existence éventuelle d'un épanchement péricardique. Par ailleurs, l'ETT est intéressante pour rechercher une dysfonction cardiaque gauche systolique ou diastolique et rechercher une valvulopathie. Enfin, elle permet de rechercher une cardiopathie congénitale ou un *shunt* droit-gauche par réouverture du foramen ovale.

## 4.4 Confirmation du diagnostic

En cas de détection d'une HTAP par l'échographie cardiaque, il est nécessaire d'effectuer un cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic et affirmer l'atteinte précapillaire.

Le diagnostic repose alors sur la mise en évidence :

- d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos ou 30 mmHg à l'effort,
- avec une pression d'occlusion (PAPO) inférieure à 15 mmHg,
- et des résistances artérielles pulmonaires (RAP) supérieures 3 Unités Wood.

## 4.5 Évaluation initiale

Cette étape comporte deux volets :

- La classification de l'hypertension pulmonaire.
- L'évaluation de la gravité de la maladie.

Elle est primordiale puisqu'elle va conditionner la prise en charge thérapeutique.

### ► Classification de l'hypertension pulmonaire (selon la classification de Venise ; *tableau 1, annexe 2*)

Cette étape consiste à rechercher une cause éventuelle à l'HTAP par la réalisation des examens complémentaires qui suivent :

- Radiographie pulmonaire à la recherche de signes évocateurs d'HTAP et d'anomalies parenchymateuses suggérant une pathologie respiratoire associée ou une forme particulière d'HTAP.
- Explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la DLCO (diffusion libre du monoxyde de carbone) et gazométrie artérielle pour détecter et évaluer une éventuelle pathologie respiratoire sous-jacente.
- Oxymétrie nocturne et/ou enregistrement polysomnographique en cas de suspicion de pathologie respiratoire liée au sommeil (en particulier de syndrome d'apnées du sommeil).
- Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion pour éliminer une

maladie thrombo-embolique chronique, un examen normal permettant d'exclure ce diagnostic.

- Angiographie pulmonaire qui sera réalisée si la scintigraphie pulmonaire est évocatrice d'une maladie thromboembolique chronique, afin de confirmer le diagnostic, évaluer les lésions et déterminer l'opérabilité.
- Angioscanner thoracique associé à des coupes parenchymateuses millimétriques pour dépister une pathologie respiratoire associée, et apporter des éléments pouvant suggérer une forme particulière d'HTAP (maladie veino-occlusive). Elle permet également la recherche de signes en faveur d'une maladie thromboembolique chronique (thrombus organisés dans les artères pulmonaires proximales, *defects* excentrés, aspect de perfusion en mosaïque sur les coupes parenchymateuses). Néanmoins, les données actuelles soulignent les limites de la tomodensitométrie pulmonaire dans le diagnostic d'une maladie thromboembolique chronique et par conséquent, un angioscanner thoracique normal ne permet pas d'exclure ce diagnostic.
- Endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire lorsqu'il existe une suspicion de maladie veino-occlusive sur les données cliniques et scanographiques.
- Recherche de marqueurs biologiques d'auto-immunité pour dépister une éventuelle connectivite. Elle comportera au minimum une recherche de facteurs antinucléaires qui sera complétée, s'il existe un titre élevé, par la recherche d'anticorps anticentromère, anti SCL 70, anti DNA natifs et anti RNP.
- Sérologie VIH après accord du patient.
- Échographie hépatique avec doppler du tronc porte en cas de suspicion de maladie hépatique à la recherche d'une hypertension portale. Cet examen pourra être complété si nécessaire, et en fonction du contexte par une endoscopie digestive haute (recherche de varices œsophagiennes) et/ou par la mesure du gradient portal lors du cathétérisme cardiaque droit.

### ► **Évaluation de la sévérité**

Elle a pour but d'évaluer le retentissement fonctionnel de la maladie, mais également de collecter les éléments pronostiques.

Elle se base donc sur :

- L'interrogatoire (antécédents de malaises ou syncopes, de poussée d'insuffisance cardiaque droite).
- L'évaluation de la tolérance à l'effort (classe fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé, test de marche de 6 minutes) (*tableau 2, annexe 2*).
- Les données hémodynamiques collectées lors du cathétérisme cardiaque droit (en particulier la pression auriculaire droite, l'index cardiaque, la pression artérielle pulmonaire moyenne, les résistances vasculaires pulmonaires, la saturation veineuse en oxygène), mais également sur l'existence ou non d'une réponse en aigu aux vasodilatateurs recherchée systématiquement lorsque cet examen est réalisé pour la première fois.
- Certains paramètres échocardiographiques qui permettent d'évaluer la fonction ventriculaire droite et donnent des indices pronostiques.
- Le dosage plasmatique de certaines substances (*Brain Natriuretic Peptide* [BNP], troponine T en particulier).

### ► **Bilan complémentaire**

Un bilan psychologique est systématiquement proposé.

Une enquête génétique est en règle générale proposée au patient.

Pour compléter ce bilan initial, d'autres examens complémentaires sont réalisés systématiquement et sont décrits en *Annexe 3*. Ils peuvent être adaptés à l'âge du patient et au contexte.

## 5. Prise en charge thérapeutique

### 5.1 Objectifs généraux

- Améliorer la survie.
- Améliorer la qualité de vie.
- Améliorer les symptômes et les capacités à l'effort.
- Améliorer l'hémodynamique.
- Éduquer le patient.
- Dépister et traiter précocement les complications liées à la maladie (poussée d'insuffisance cardiaque droite en particulier).
- Assurer la prise en charge psychologique.

### 5.2 Professionnels impliqués

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 ou causale peuvent intervenir ainsi que d'autres spécialistes tels que les gynéco-obstétriciens et les psychiatres.

- Certains patients peuvent bénéficier d'une chirurgie cardio-thoracique spécialisée (endartériectomie pulmonaire ou transplantation cardio-pulmonaire ou pulmonaire en particulier).
- Enfin, des professionnels libéraux de proximité sont impliqués en coordination avec les professionnels des centres référents : médecin généraliste, infirmier(ère), pneumologue ou cardiologue libéral, kinésithérapeute.

Autres intervenants : organismes prestataires de service, assistante sociale.

### 5.3 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

- *Connaissance de la maladie*
- *Règles d'hygiène et de prévention*

Elles ont pour objectifs de limiter les infections de cathéter tunnelisé pour les patients traités par perfusion continue d'époprosténol et les infections cutanées pour les patients traités par tréprostinil.

Elles comprennent les règles d'hygiène corporelle et d'environnement (préparation du traitement en condition d'asepsie), les protocoles de réfection de pansement de cathéter tunnelisé et de changement de prolongateur.
- *Éducation diététique*

Elle a pour objectif de limiter les apports en sel dans l'alimentation.
- *Les traitements médicamenteux*

Apprentissage de la préparation des médicaments intraveineux, sous-cutanés et inhalés.

Les traitements de l'HTAP sont des traitements à vie. Ils ne doivent jamais être arrêtés sans l'avis du centre de référence ou de compétence.
- *Utilisation du matériel*

Apprentissage de l'utilisation du matériel servant à l'administration des traitements (programmation de la pompe pour l'époprosténol et le tréprostinil, utilisation du nébuliseur pour l'iloprost).
- *L'observance doit être surveillée et améliorée*

En cas de non-observance, l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée.
- *Mode de vie*
  - Limitation des efforts.
  - Toutefois, pour éviter un déconditionnement physique excessif,



encourager la pratique d'une activité physique régulière (marche) qui sera adaptée à l'importance des symptômes.

- Favoriser l'intégration professionnelle ou scolaire (élaboration d'un projet d'accueil individualisé pour les enfants et adolescents) et s'efforcer d'améliorer la qualité de vie.
  - S'aider de l'intervention de l'assistante sociale et/ou du psychologue.
- *Situations devant être évitées*
- Toute situation à risque de majorer l'hypoxie est contre-indiquée, en particulier les séjours en altitude. Par conséquent, l'exposition prolongée à une altitude supérieure à 1 000 m est fortement déconseillée.
  - Les anesthésies générales ne doivent être réalisées qu'en cas d'absolue nécessité, autant que possible avec l'aide d'une équipe spécialisée.
  - La grossesse est formellement contre-indiquée, sauf situation exceptionnelle du fait du risque considérable d'aggravation de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital 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.

➤ *Association de patients*

Les patients peuvent utilement bénéficier de l'aide, de l'accompagnement et du soutien proposés par l'association de patients spécifique pour l'HTAP (association HTAPFrance.com), ainsi que des informations sur la maladie et la vie au quotidien avec la maladie.

## 5.4 Traitements médicamenteux spécifiques

### ► Choix du traitement

#### ➤ *Traitement initial*

- En l'absence de données comparant les différents traitements, le choix du traitement initial dépend autant de l'expérience des équipes que de l'état clinique du patient et de ses préférences.

La plupart des experts recommandent pour les HTAP sévères en classe fonctionnelle IV de la NYHA un traitement par époprosténol en perfusion intraveineuse continue. En dehors de cette situation, il existe plusieurs alternatives. À partir des données actuelles, un algorithme résumant la prise en charge est proposé (*figure 1, Annexe 4*).

Il est important de préciser que cet algorithme ne concerne que les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA. Il n'existe en effet à ce jour aucune recommandation de traitement pour les patients en classe fonctionnelle I et II.

#### ➤ *Traitement combiné*

Les données sont encore limitées, et il n'existe pas de consensus sur le traitement combiné. Il est actuellement discuté en deuxième ligne après échec d'un traitement de première ligne ou dans certains cas en première ligne chez les patients les plus sévères.

Il associe habituellement un traitement oral (bosentan et/ou sildénafil) avec un traitement par l'époprosténol ou un analogue de la prostacycline (inhalé ou sous-cutané).

► **Traitements spécifiques de l’HTAP**

➤ *Conditions de prescription particulières*

La **prescription initiale des médicaments désignés comme « orphelin »** c’est-à-dire l’époprosténol, le bosentan, l’iloprost et le sildénafil ne peut s’exercer que sur l’avis du centre de référence de l’HTAP.

Par ailleurs, la **prescription des médicaments de la liste hors-GHS** (époprosténol, iloprost et tréprostinil) doit être conforme au protocole thérapeutique défini par l’Afssaps<sup>3</sup>. La prescription pour des indications hors AMM de ces médicaments de la liste hors-GHS, devra être réalisée après avis du centre national de référence ou d’un centre de compétence de l’HTAP. En effet, il revient aux centres de référence/compétence d’évaluer le rapport bénéfice/risque des prescriptions médicamenteuses, au cas par cas. La justification de la prescription hors AMM sera inscrite au dossier du malade.

Enfin, l’**utilisation hors AMM des inhibiteurs calciques** s’effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, qui doit en informer spécifiquement le patient.

➤ *Injection intraveineuse continue de prostacycline (époprosténol)*

- La prostacycline administrée par voie intraveineuse continue (époprosténol) est un puissant vasodilatateur et antiproliférant. Du fait d’une très courte demi-vie, l’époprosténol ne peut être administré que par voie intraveineuse continue à l’aide d’une pompe connectée à un cathéter tunnelisé sous-clavier.
- La mise en route du traitement se fait donc toujours en milieu hospitalier après la pose d’un cathéter tunnelisé.
- Indications : l’époprosténol est approuvé dans le traitement de l’HTAP idiopathique, familiale, associée à une connectivite ou à la prise d’anorexigènes, de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA.

---

<sup>3</sup> Disponible sur le site de l’Afssaps : <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/3/t2a/html/indt2a.htm>

- La dose d'époprosténol est habituellement augmentée progressivement jusqu'à 10 ng/Kg/min sous surveillance hospitalière, puis adaptée en fonction de la réponse clinique et hémodynamique ainsi que de sa tolérance. La dose optimale n'est pas définie, mais l'existence de phénomènes de tachyphylaxie impose fréquemment une augmentation progressive des doses.
  - Les effets secondaires sont fréquents, en particulier les douleurs des mâchoires, les céphalées, les diarrhées, les bouffées de chaleur, les douleurs des membres inférieurs et les épisodes de nausées ou de vomissements. Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration, la perfusion continue par cathéter pouvant se compliquer de thromboses ou d'infections (incidence des infections au cathéter de l'ordre de 0,1 à 0,4 cas par an et par patient). L'interruption du traitement par dysfonction de la pompe ou rupture de cathéter peut se compliquer d'une aggravation brutale de l'HTAP potentiellement mortelle du fait de la très courte demi-vie du produit. Des œdèmes pulmonaires sévères ont été rapportés chez des patients présentant une HTAP avec atteinte veineuse prédominante (maladie veino-occlusive ou hémangiomatose capillaire pulmonaire). En effet, dans cette situation, l'augmentation du débit cardiaque face à un obstacle postcapillaire pourrait favoriser la survenue d'un œdème pulmonaire.
- *Inhibiteurs calciques*
- Les inhibiteurs calciques peuvent s'opposer à la vasoconstriction, mais ils n'ont pas d'effet sur le remodelage vasculaire pulmonaire.
  - Chez certains patients, la vasoconstriction prédomine largement sur les phénomènes de remodelage vasculaire, et les inhibiteurs calciques peuvent apporter un bénéfice clinique. Ces patients « répondeurs » sont identifiés par un test de vasodilatation aiguë réalisé au cours du premier

cathétérisme cardiaque droit. 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 à 40 mmHg, avec un débit cardiaque normal ou augmenté au cours de l'inhalation de monoxyde d'azote. Chez ces patients « répondeurs », l'utilisation du diltiazem, de la nifédipine ou de l'amlodipine à dose élevée permettra le plus souvent d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Ces traitements ne doivent, toutefois, jamais être utilisés en cas de négativité du test de vasodilatation aiguë ou de non-réalisation de celui-ci.

- Indications : patients « répondeurs » lors du test de vasodilatation aiguë et en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA.

➤ *Analogues de la prostacycline*

a. L'iloprost en aérosols

- L'iloprost est un analogue de la prostacycline administré par inhalation. Il nécessite l'utilisation d'un système adapté (nébuliseur produisant des particules en suspension d'un diamètre de 0,5 à 3 µm pour permettre un dépôt alvéolaire satisfaisant).
- La mise en route du traitement se fait donc toujours en milieu hospitalier.
- Indications : l'iloprost est approuvé dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou familiale, de classe fonctionnelle III de la NYHA.
- La courte durée d'action de l'iloprost constitue le principal désavantage de ce mode d'administration, puisqu'il nécessite la réalisation de 6 à 9 inhalations par jour.
- La toux et les symptômes liés à la vasodilatation représentent les effets secondaires les plus fréquemment observés.

b. Le tréprostinil sous-cutané

- Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée à l'aide d'un système de mini-pompe semblable à celui utilisé pour la délivrance de l'insuline chez le diabétique.
  - La mise en route du traitement se fait donc toujours en milieu hospitalier.
  - Indications : le tréprostinil sous-cutané est approuvé dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou familiale, de classe fonctionnelle III de la NYHA.
  - Les douleurs au point d'injection observées chez 85 % des patients constituent parfois un facteur limitant à l'augmentation des doses, et conduisent à l'arrêt du traitement dans environ 8 % des cas.
- *Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan oral*
- Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs ETA et ETB, actif par voie orale.
  - Indications : le bosentan est approuvé pour le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale, associée à une connectivite, à une cardiopathie congénitale de type *shunt* gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger, de classe fonctionnelle III de la NYHA.
  - Contre-indications :
    - Insuffisance hépatique modérée à sévère correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh.
    - Élévation des aminotransférases hépatiques supérieure à 3 fois la normale avant la mise en route du traitement.
    - Association à la cyclosporine A.
    - Association avec le glibenclamide, le fluconazole.
  - Le traitement est débuté à la dose de 62,5 mg matin et soir pendant 4 semaines puis augmenté à la dose de 125 mg matin et soir.
  - Les effets secondaires sont dominés par la possibilité d'élévation des aminotransférases hépatiques, nécessitant la surveillance régulière du

bilan hépatique. Les aminotransférases hépatiques sériques seront donc dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement par bosentan. De plus, un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie.

- Recommandations en cas d'augmentation des taux sériques d'aminotransférases ALAT/ASAT :
  - Taux d'ALAT/ASAT supérieur à 3 et inférieur ou égal à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) : Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, réduire la posologie quotidienne ou arrêter le traitement, et reconstrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction du bosentan pourront être envisagées.
  - Taux d'ALAT/ASAT supérieur à 5 et inférieur ou égal à 8LSN : Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, arrêter le traitement et reconstrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction du bosentan pourra être envisagée.
  - Taux d'ALAT/ASAT supérieur à 8LSN : Le traitement doit être arrêté et le bosentan ne doit pas être réintroduit.
  - La reprise du traitement par bosentan après son interruption ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel prévaut sur le risque encouru et lorsque les taux sériques des aminotransférases sont revenus à leurs valeurs de base. L'avis d'un hépatologue est recommandé. Le bosentan sera réintroduit à la posologie la plus faible (62,5 mg matin et soir). Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-dessus.

- *Inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 : sildénafil oral*
- Le sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) actif par voie orale.
  - Indications : le sildénafil est approuvé pour le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à une connectivite, de classe fonctionnelle III de la NYHA.
  - Contre-indications :
    - Insuffisance hépatique sévère correspondant à la classe C de la classification de Child-Pugh.
    - Antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde.
    - Hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) à l'initiation
    - Perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).
    - Association avec les dérivés nitrés et les donneurs de monoxyde d'azote.
    - Association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, ritonavir).
  - La posologie est de 20 mg 3 fois par jour.

## **5.5 Traitements médicamenteux non spécifiques**

*Pour des raisons de simplicité, les PNDs citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.*



► **Traitement anticoagulant**

- Il permet de diminuer la mortalité des patients souffrant d'HTAP (probablement par la réduction des phénomènes de thrombose *in situ*).
- Il est proposé systématiquement pour tous les patients, s'il n'existe pas de contre-indication. Il repose sur l'utilisation d'antivitamines K, avec un objectif d'international normalized ratio (INR) entre 1,5 et 2,5. Il est nécessaire de réaliser un contrôle régulier du niveau d'anticoagulation, l'insuffisance ventriculaire droite pouvant majorer les effets des antivitamines K.

► **Traitement diurétique**

- Prescrit en association avec le régime sans sel, il permet de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie.
- La posologie doit être adaptée à la clinique (poids de base, présence d'œdème des membres inférieurs), mais peut être aussi ajustée en fonction des pressions de remplissage droite mesurées lors des bilans hémodynamiques ou estimées sur des paramètres échocardiographiques (taille de la veine cave inférieure).
- Son utilisation à forte dose nécessite une surveillance régulière du ionogramme sanguin (natrémie et kaliémie) et de la fonction rénale (créatininémie).

► **Digitaliques**

- Ils peuvent être prescrits en cas de fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique, mais leur utilisation doit être prudente en particulier dans les formes sévères d'HTAP avec hypoxémie ou en cas d'altération de la fonction rénale.

► **Contraceptifs oraux**

Les contraceptifs oraux sont à utiliser avec précaution du fait de l'état prothrombotique qu'ils induisent. On peut proposer l'utilisation de

progestatifs ou d'œstrogènes faiblement dosés pour les femmes traitées au long cours par antivitamines K (AVK), s'il n'existe pas d'antécédents thromboemboliques ou de thrombophilie.

Certains traitements spécifiques de l'HTAP comme le bosentan diminuent fortement l'efficacité de la contraception hormonale, il est alors recommandé d'utiliser une contraception par dispositif intra-utérin ou une contraception orale associée à une contraception mécanique (préservatif).

## 5.6 Traitements non médicamenteux

### ► Oxygénothérapie au long cours

- Elle est prescrite le plus souvent lorsqu'il existe une hypoxémie importante ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ), l'objectif étant principalement symptomatique.

### ► Son intérêt en cas de *shunt* vrai est discutable.

### ► Dispositif intra-utérin

Il constitue un mode de contraception possible comme alternative à une contraception orale.

### ► L'atrioseptostomie

- Elle consiste à réaliser une ouverture dans le septum inter-auriculaire par voie endovasculaire de manière à faire diminuer les pressions droites et améliorer ainsi le débit cardiaque.
- Cette procédure nécessite une technique parfaite en raison d'une mortalité élevée au décours immédiat de ce geste. Il ne doit donc être réalisée que dans des centres spécialisés.
- L'atrioseptostomie constitue probablement une alternative intéressante au cours des HTAP sévères, en particulier si les patients sont sur liste de transplantation pulmonaire et continuent de se dégrader malgré un traitement médical maximal. Elle n'est toutefois pas effectuée en routine en France.

► **La transplantation**

- La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire représente l'ultime recours en cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal.
- On privilégie actuellement la réalisation de transplantations bipulmonaires ou cardio-pulmonaires.
- L'indication d'une transplantation est posée systématiquement par le centre de référence national et/ou son réseau de correspondants, et est réalisée par une équipe de transplantation cardio-thoracique spécialisée.

## **5.7 Prévention**

Les vaccinations antigrippale et antipneumococcique sont recommandées.

## 6. Suivi en l'absence de complication

### 6.1 Objectifs

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

### 6.2 Professionnels impliqués

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

- En coordination avec les professionnels libéraux 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 centre hospitalier général).

### 6.3 Suivi dans le centre de référence national et/ou son réseau de correspondants

#### ► Rythme des visites

- Un premier bilan est réalisé systématiquement après 3 à 6 mois de traitement.
- Un bilan détaillé est réalisé ensuite au moins 1 fois par an, avec des visites supplémentaires si nécessaire selon la sévérité de la maladie, si événement particulier ou 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), et le kinésithérapeute en cas d'hospitalisation de jour. 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).

► **Contenu des visites**

- À chaque visite :

L'ensemble des évènements, le mode de vie et la qualité de vie sont répertoriés.

L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent :

- l'état général ;
- l'état nutritionnel ;
- la tolérance à l'effort (classe fonctionnelle de la NYHA) ;
- l'état cardio-respiratoire (avec SaO<sub>2</sub>), les manifestations extraréspiratoires éventuelles ;
- 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.

- Au moins une fois par an :

Un cathétérisme cardiaque droit et/ou une échographie cardiaque sont réalisés pour une évaluation objective des facteurs pouvant influencer le pronostic et la prise en charge. Par ailleurs, un cathétérisme cardiaque droit est recommandé 3 à 6 mois après l'introduction d'un traitement spécifique de l'HTAP et/ou avant une modification thérapeutique.

- Les examens complémentaires à réaliser par ailleurs sont décrits en *Annexe 3* ; le rythme de ces examens doit être adapté à la gravité de la maladie.

## **7. Prise en charge des évènements pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie**

### **7.1 Objectifs**

- Dépister et traiter les évènements inhérents à l'évolution de la maladie : manifestations pulmonaires et cardiaques et autres complications liées au traitement ou à la pathologie éventuellement associée.
- Prévenir la détérioration clinique.
- Apprécier le retentissement social et assurer un soutien.

### **7.2 Professionnels impliqués**

Les professionnels sont les mêmes que lors du suivi.

### **7.3 Évènements et manifestations cardio-respiratoires**

#### **► Poussée d'insuffisance cardiaque droite**

- Elle peut survenir au cours de l'évolution de la maladie, et constitue un élément de mauvais pronostic.
- Elle est évoquée devant une majoration de la dyspnée avec apparition d'œdèmes des membres inférieurs, prise de poids et parfois épanchement des séreuses.
- Le traitement repose sur la majoration ou l'instauration d'un traitement diurétique par voie orale ou intraveineuse. Dans les situations plus sévères, un support inotrope par la dobutamine peut être nécessaire, et en cas d'hypotension persistante, l'adjonction de noradrénaline est justifiée. La place du NO inhalé dans cette indication reste à définir, mais dans les situations les plus sévères son utilisation peut être intéressante.
- Dans tous les cas et en fonction de la gravité, un renforcement du traitement médical et/ou une inscription sur liste de transplantation devront alors être discutés.

► **Troubles du rythme cardiaque**

- La survenue d'un trouble du rythme supraventriculaire n'est pas un évènement 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 de cordarone), une stimulation endocavitaire, voire un choc électrique externe en cas de menace vitale.

► **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 exacerbation de l'HTAP.
- Si elle est abondante, l'hospitalisation est systématique pour surveillance et discussion de la nécessité d'une artériographie bronchique avec éventuelle embolisation.

► **Complications spécifiques liées au mode d'administration du traitement médicamenteux**

Le traitement par époprosténol intraveineux nécessite la mise en place d'un cathéter tunnelisé en sous-clavier. La mise en place de ce cathéter peut se compliquer d'un pneumothorax qui peut parfois nécessiter un drainage. La deuxième complication majeure liée au système d'administration est l'infection sur cathéter. Sa survenue nécessite l'ablation immédiate de celui-ci, et en cas de signes locaux importants ou de bactériémie, l'instauration d'une antibiothérapie adaptée au germe retrouvé sur les prélèvements.

► **Complications psychologiques et psychiatriques**

Diagnostic, prise en charge et suivi d'un syndrome dépressif (anxiolytiques, antidépresseurs, psychothérapie).

► **Affections intercurrentes**

Une attention particulière doit être apportée en cas de survenue d'une affection. Une absence de réponse au traitement ou une aggravation de l'état clinique justifie de faire appel à l'avis du centre de référence et/ou son réseau de correspondants.

Une attention particulière doit être portée aux risques d'interactions médicamenteuses (cf. AMM et site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

► **Avertissement**

Les traitements de l'HTAP sont des traitements à vie. Ils ne doivent jamais être arrêté sans l'avis du centre de référence et/ou son réseau de correspondants.



## **Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration du PNDS**

Ce travail a été coordonné par le Pr Gérald Simonneau et le Dr Xavier Jais, centre de référence de l'HTAP, département de pneumologie, hôpital Bécclère, Clamart en liaison avec le Dr Marie-Claude Hittinger, chef de projet au Service affections de longue durée et accords conventionnels, et réalisé avec les participants suivants :

### **Groupe de travail**

Philippe CORNET, généraliste, PARIS

Bruno DEGADO, pneumologue, TOULOUSE

Sébastien DUCOURANT, RSI, SAINT-DENIS

Irène FRACHON, pneumologue, BREST

Mélanie GALLANT-DEWAVRIN, Association HTAP France, ASNIÈRES-LÈS-DIJON

Xavier JAIS, pneumologue, CLAMART

Rémi PECAULT, CNAMTS, PARIS

Martine REIDIBOYM, AFSSAPS, SAINT-DENIS

Christian RICHÉ, pharmacologue, BREST

Gérald SIMONNEAU, pneumologue, CLAMART

### **Groupe de lecture**

Eric HACHULLA, interniste, LILLE

Pascal MAGRO, pneumologue, TOURS

Bruno DEGANO, pneumologue, TOULOUSE

Claudio RABEC, pneumologue, DIJON

Gilbert HABIB, cardiologue, MARSEILLE

Marcel LAURENT, cardiologue, RENNES

Irène FRACHON, pneumologue, BREST

Olivier SITBON, pneumologue, CLAMART

Marc HUMBERT, pneumologue, CLAMART

## Annexe 2. Classification des hypertensions artérielles pulmonaires

**Tableau 1. Classification des HTAP** (3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, 2003) d'après G. Simonneau, *et al.*. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43 (12 Suppl S):5S-12S, 2004.

### **Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

Idiopathique

Familiale

Associée à une condition sous-jacente :

- Connectivite
- Cardiopathie congénitale avec *shunt*
- Hypertension portale
- Infection VIH
- Anorexigènes et drogues
- Autres (dysthyroïdie, maladie de Gaucher, hémoglobinopathies, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie, télangiectasie héréditaire)

Associée à une atteinte veineuse/capillaire :

- Maladie veino-occlusive
- Hémangiomatose capillaire

Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

### **Groupe 2 : hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche**

Cardiopathie auriculaire ou ventriculaire gauche.

Valvulopathie gauche

### **Groupe 3 : hypertension pulmonaire associée aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxie**

Bronchopathie chronique obstructive

Maladie interstitielle pulmonaire chronique

Pathologies respiratoires du sommeil

Hypoventilation alvéolaire

Exposition chronique à l'altitude

Anomalies du développement

**Groupe 4 : hypertension pulmonaire liée à une maladie thromboembolique chronique**

Obstruction thromboembolique proximale

Obstruction thromboembolique distale

Obstruction non thrombotique (emboles métastatiques, parasites, matériel étranger)

**Groupe 5 : autres**

Sarcoïdose, histiocytose X, lymphangiomyomatose, compression vasculaire pulmonaire (adénopathies, tumeurs, fibrose médiastinale).

**Tableau 2 : Classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé** d'après S. Rich. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension, Evian:WHO, 1998.

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

## Annexe 3. Examens complémentaires à réaliser au bilan initial et pendant le suivi

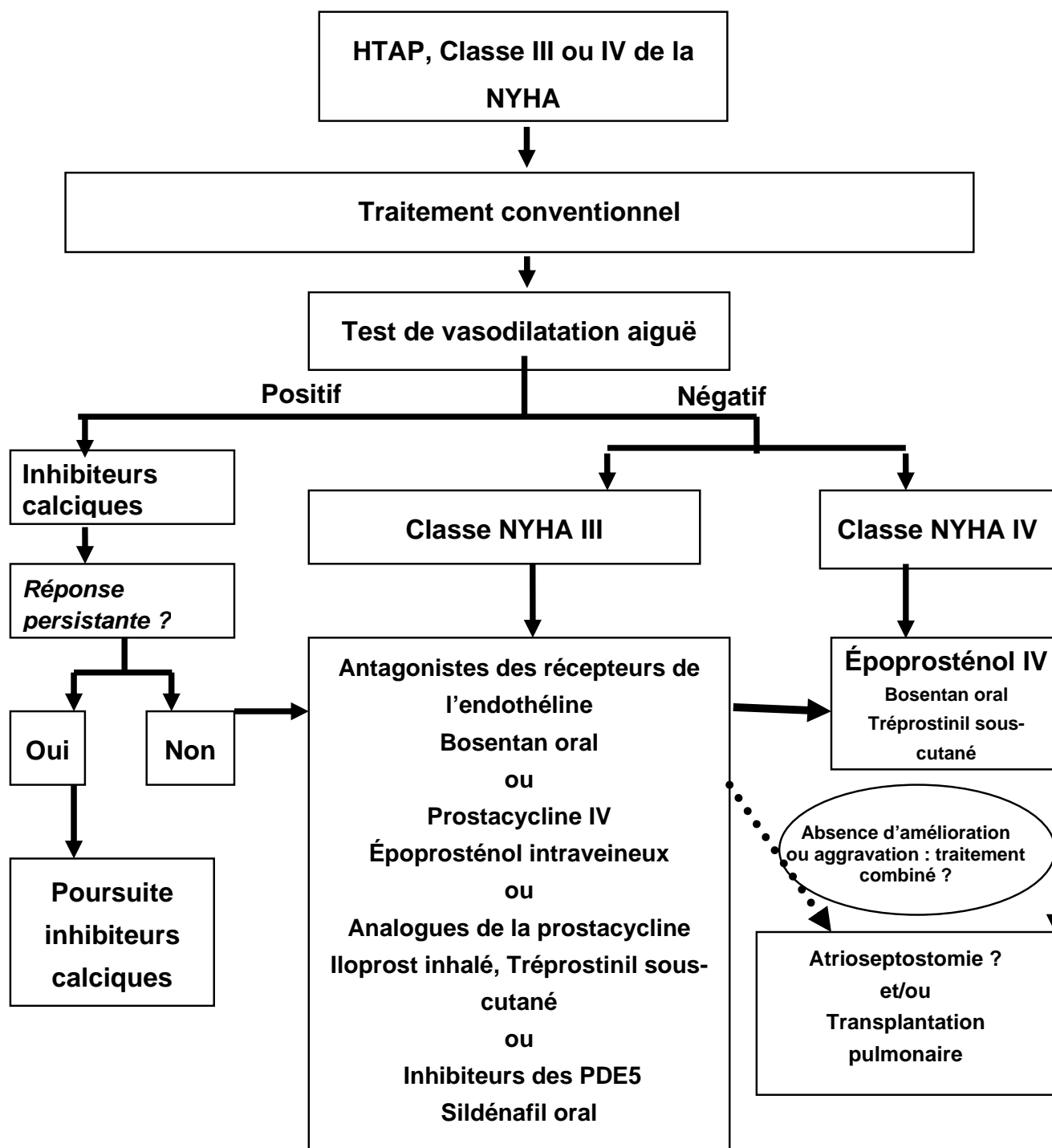
Les examens complémentaires obligatoires sont notés ● et les examens non systématiques ou indiqués dans un contexte particulier sont notés □

Examen	Bilan initial	Bilan à 3-6 mois de traitement	Bilan à 1 an de traitement	Bilan semestriel	Bilan annuel
<b>EXAMENS BIOLOGIQUES SERIQUES</b>					
Hémogramme avec plaquettes	●	●	●	●	●
Taux de prothrombine, INR	●	●	●	●	●
TCA, facteur V	●	□	□	□	□
Groupe sanguin	●				
CRP	●	□	□	□	□
Électrophorèse des protéines (incluant albuminémie)	●				
Ionogramme sanguin (Na, K, Bicarbonate), urée sanguine	●	●	●	●	●
Créatinine	●	●	●	●	●
Glycémie	●	□	□	□	□
Transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée	●	●	●	●	●
Dosage du BNP ou proBNP	●	●	●	●	●
Dosage de la troponine T	□	□	□	□	□
Bilan thyroïdien (TSH)	●	□	□	□	□
Facteurs antinucléaires (FAN)	●				
Facteur rhumatoïde (LWR)	●				
Sérologie VIH	●	□	□	□	□
Sérologies hépatites B et C	●	□	□	□	□
Anticoagulant circulant	□				□
Anticorps antiphospholipides	□				□
Dosage protéine C, protéine S, antithrombine III	□				□
Mutation facteur II, facteur V	□				□
Anticorps antithyroïdien	□				□

Examen	Bilan initial	Bilan à 3-6 mois de traitement	Bilan à 1 an de traitement	Bilan semestriel	Bilan annuel
<b>ACTES TECHNIQUES</b>					
Radiographie de thorax face (et profil)	●	●	●	□	●
ECG	●	●	●	●	●
Test de marche de 6 minutes	●	●	●	●	●
Échographie cardiaque	●	□	●	□	●
Cathétérisme cardiaque droit	●	●	□	□	□
EFR complète avec mesure de la DLCO dès que réalisable (5-6 ans)	●	□	□	□	□
Gaz du sang	●	□	□	□	□
SaO <sub>2</sub>	●	●	●	●	●
Oxymétrie nocturne	□	□	□	□	Selon symptômes
Enregistrement polysomnographique	□	□	□	□	Selon Symptômes
Tomodensitométrie du thorax	●	□	□	□	□
Scintigraphie de ventilation perfusion	●	□	□	□	□
Endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire	□				□
Échographie abdominale avec doppler du tronc porte	●	□	□	□	□
Angiographie pulmonaire	□				□
Fibroscopie œso-gastrique	□				□

## Annexe 4. Algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTAP

d'après N. Galie, *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25 (24):2243-78, 2004.



## Références

Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, *et al.* Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S-7S.

Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):81S-8S.

Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(24):2243-78.

Haute Autorité de santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.

McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, *et al.* Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.

Montani D, Sitbon O, Jaïs X, Cabrol S, Simonneau G, Humbert M. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Presse Med* 2005;34(19 Pt 2):1445-55.

Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Humbert M. Hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2005;22:651-66.

Provencher S, Martel S, Jaïs X, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Diagnostic et classification des hypertensions artérielles pulmonaires. *Presse Med* 2005;34(19 Pt 2):1435-44.

Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. Evian: WHO; 1998.

Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.

Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Les traitements de l'hypertension pulmonaire à l'heure de la T2A. *Presse Med* 2005;34(19 Pt 2):1456-64.

Achévé d'imprimer en xxxxxx  
Imprimerie Moderne de l'Est  
Dépôt Légal Mois aaaa (Corps de texte 3)





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

CODE Etude (rempli par le service communication)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# Hypertension artérielle pulmonaire

**Actualisation avril 2010**

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

## Sommaire

<b>1. Avertissement</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Critères médicaux d'admission en vigueur (Haut Comité médical de la Sécurité sociale 2002)</b> .....	<b>5</b>
2.1 Définition.....	5
2.2 Étiologies.....	5
<b>3. Liste des actes et prestations</b> .....	<b>7</b>
3.1 Actes médicaux et paramédicaux.....	7
3.2 Biologie.....	8
3.3 Actes techniques.....	9
3.4 Traitements.....	10

### Mise à jour des PNDS/ALD

*Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour l'hypertension artérielle pulmonaire a été élaboré par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005 – 2008.*

*Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la Liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an, et est disponible sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).*

## 1. Avertissement

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004, relative à l'Assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R. 161-71 du Code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L. 322-3 du Code de la sécurité sociale qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et l'article L. 324-1 du même Code qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe, entre le médecin traitant et le médecin conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L. 324-1 pour lesquelles la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L. 322-3.

Ces recommandations portent le cas échéant sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations, notamment leur fréquence de réalisation. La Liste des actes et prestations qui suit pour l'hypertension artérielle pulmonaire cible ainsi l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD, lors d'un suivi ambulatoire. Elle doit servir de base aux protocoles de soins pour les patients en ALD, en sachant que certaines situations particulières de complications faisant l'objet d'hospitalisation peuvent être à l'origine d'actes et de soins non listés ici.

## 2. Critères médicaux d'admission en vigueur (Haut Comité médical de la Sécurité sociale 2002)

### 2.1 Définition

Une altération de la fonction pompe du cœur constitue le dénominateur commun de toutes les insuffisances cardiaques.

Une insuffisance cardiaque peut justifier l'exonération du ticket modérateur :

- Soit par la gêne fonctionnelle et l'invalidité socioprofessionnelle qu'elle entraîne.
- Soit par sa gravité pronostique, la possibilité de mort subite restant relativement imprévisible.

### 2.2 Étiologies

Les insuffisances cardiaques comprennent :

#### 1. *Les insuffisances ventriculaires gauches*

- Dues à une atteinte myocardique primitive (cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou non, cardiomyopathie dilatée, etc.).
- Secondaires à une maladie coronaire (avec ou sans séquelle d'infarctus).
- Secondaires à une surcharge de pression (hypertension artérielle, rétrécissement aortique, etc.) ou de volume (insuffisance aortique ou mitrale, etc.), à une cardiopathie congénitale.

#### 2. *Les insuffisances ventriculaires droites secondaires à une insuffisance cardiaque gauche (insuffisance cardiaque globale), à une [hypertension artérielle pulmonaire](#) quelle qu'en soit la cause (pulmonaire le plus souvent, postembolique, primitive, etc.), une pathologie valvulaire pulmonaire ou tricuspide, une cardiopathie congénitale.*

#### 3. *Les insuffisances cardiaques secondaires à un trouble du rythme rapide et prolongé ou subintrant (cardiopathies rythmiques). Les tachycardies ventriculaires sont souvent hémodynamiquement mal tolérées, d'autant que la pompe cardiaque n'est pas souvent indemne. Des troubles du rythme supraventriculaire, notamment les arythmies complètes (fibrillation auriculaire) à fréquence ventriculaire rapide, peuvent induire une « cardiomyopathie rythmique », avec*

*régression des signes d'insuffisance cardiaque et de la dilatation ventriculaire si le rythme sinusal peut être durablement rétabli.*

- 4. Il faut connaître la prévalence croissante des insuffisances ventriculaires à fonction systolique d'éjection normale, insuffisances cardiaques dites « diastoliques », notamment chez le sujet âgé et en cas de cardiomyopathie restrictive (hémochromatose, amylose, fibrose, etc.).*
- 5. Les insuffisances cardiaques qui ne sont pas des insuffisances ventriculaires relèvent d'un traitement spécifique : obstacle intracardiaque (rétrécissement mitral ou tricuspide, thrombose auriculaire, myxome, etc.), adiestolies péricardiques.*

### 3. Liste des actes et prestations

#### 3.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste	Évaluation initiale et suivi
Pneumologue, cardiologue, cardiopédiatre ou interniste	Spécialiste de l'hypertension artérielle pulmonaire Évaluation initiale et suivi
Infirmier	Évaluation initiale et suivi
Kinésithérapeute	Évaluation initiale et suivi
Médecin nucléaire	Évaluation initiale et suivi
Radiologue	Évaluation initiale et suivi
Diététicien	Si besoin Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation ( <i>prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau</i> )
Psychologue	Si besoin Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation ( <i>prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau</i> )
Autres spécialistes	Selon comorbidités ou complications



L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une HTAP. Elle est réalisée dès que possible et renforcée à chaque visite. L'autonomisation du patient doit être favorisée.

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :

- Connaissance de la maladie.
- Règles d'hygiène et de prévention : limitation des efforts et situations devant être évitées.
- Éducation diététique.
- Traitement médicamenteux.

Ces actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des malades ou par une éducation de groupe. Ces actions peuvent exister aujourd'hui, mais avec une organisation insuffisante, et sans que leur prise en charge ne soit toujours prévue. Une contractualisation globale autour de l'intervention des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'actes.

### 3.2 Biologie

Examens	Situations particulières
Hémogramme et numération plaquettaire	Bilan initial et suivi
Taux de prothrombine, INR	Bilan initial et suivi
TCA, facteur V	Bilan initial
Groupe sanguin	Bilan initial
CRP	Bilan initial
Électrophorèse des protéines (incluant albuminémie)	Bilan initial
Ionogramme sanguin	Bilan initial et suivi
Créatininémie	Bilan initial et suivi
Glycémie	Bilan initial
Bilan hépatique	Bilan initial et suivi
Dosage du <i>Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou pro BNP</i>	Bilan initial et suivi
Dosage de la troponine T	Bilan initial et suivi

### 3.3 Actes techniques

<b>Actes</b>	<b>Situations particulières</b>
Échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler	Bilan initial et suivi
Échographie cardiaque transœsophagienne	Bilan initial en cas de suspicion de cardiopathie congénitale ou de foramen ovale perméable
Cathétérisme cardiaque droit	Bilan initial et suivi
Radiographie pulmonaire	Bilan initial et suivi
ECG	Bilan initial et suivi
Test de marche de 6 minutes	Bilan initial et suivi
Gaz du sang	Bilan initial et suivi
Explorations fonctionnelles respiratoires	Bilan initial et suivi si nécessaire
Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion	Bilan initial et suivi si nécessaire
Angiographie pulmonaire	Bilan initial selon contexte
Angioscanner thoracique	Bilan initial et suivi si nécessaire
Tomodensitométrie du thorax	Bilan initial et suivi si nécessaire
Oxymétrie nocturne et/ou enregistrement polysomno-graphique	Bilan initial : en cas de suspicion de pathologie respiratoire liée au sommeil
Endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire	Bilan initial : en cas de suspicion de maladie veino-occlusive
Échographie hépatique avec doppler du tronc porte	Bilan initial : en cas de suspicion de maladie hépatique
Fibroscopie œso-gastrique	Bilan initial selon contexte
Pose d'un cathéter central tunnelisé	
Atrioseptostomie	
Transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire	
Anastomose aorto-pulmonaire	

### 3.4 Traitements

Traitements pharmacologiques <sup>(1)</sup>	Situations particulières
<p><b><u>Traitements spécifiques</u></b>            Pour l'utilisation de ces médicaments, se référer au guide Protocole national de diagnostic et de soins, chapitre 5.4 Traitements médicamenteux spécifiques            Prescription initiale subordonnée à la validation par le centre de référence ou par l'un des centres de compétence qui lui sont rattachés *</p>	
Époprosténol	HTAP classe fonctionnelle III et IV
Iloprost	HTAP classe fonctionnelle III
Tréprostinil	HTAP classe fonctionnelle III
Bosentan	HTAP classe fonctionnelle II et III
Sildénafil	HTAP classe fonctionnelle II et III
Ambrisentan	HTAP classe fonctionnelle II et III (inscription temporaire dans l'attente de la révision du guide)
Sitaxentan	HTAP classe fonctionnelle III (inscription temporaire dans l'attente de la révision du guide)
Inhibiteurs calciques	Si test au NO positif Hors AMM

<sup>1</sup> Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

\* Décret 2005-1023 du 24 Août 2005, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations et loi n°2008-1330 de financement de la sécurité sociale pour 2009.

<b><u>Traitements non spécifiques</u></b>	
Antivitamines K	Proposés systématiquement lorsqu'il n'existe pas de contre-indications
Diurétiques	Proposés en cas de signes de rétention hydrosodée
Digitaliques	Proposés parfois, notamment en cas de fibrillation auriculaire
Vaccination antigrippale	Proposée systématiquement lorsqu'il n'existe pas de contre-indications
Vaccination antipneumococcique	Proposée systématiquement lorsqu'il n'existe pas de contre-indications
Oseltamivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement prophylactique de la grippe après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus chez les sujets à risques</li> <li>- Traitement curatif de la grippe des sujets à risques</li> </ul> <i>Oseltamivir n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale</i>
Zanamivir	Prophylaxie de la grippe post contact pour les sujets à risque <i>Relenza n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale.</i>
Contraceptifs oraux faiblement dosés	Selon besoin
Contraceptifs intra-utérins	Selon besoin
<b>Autres traitements</b>	<b>Situations particulières</b>
Oxygénothérapie	Oxygénothérapie à long terme (OLT)

HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)