HTAP
Evaluation hémodynamique, Epreuves d'exercice

Laurent Savale

Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère
Hôpital Universitaire de Bicêtre – INSERM U999
Université Paris-Sud – Le Kremlin-Bicêtre – France

UNIVERSITÉ PARIS SUD
Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale
LabEx LERMIT Laboratoire d'Excellence en Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique
TORINO DHU Thorax Innovation
Hôpitaux universitaires Paris-Sud Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

HTP: définition hémodynamique

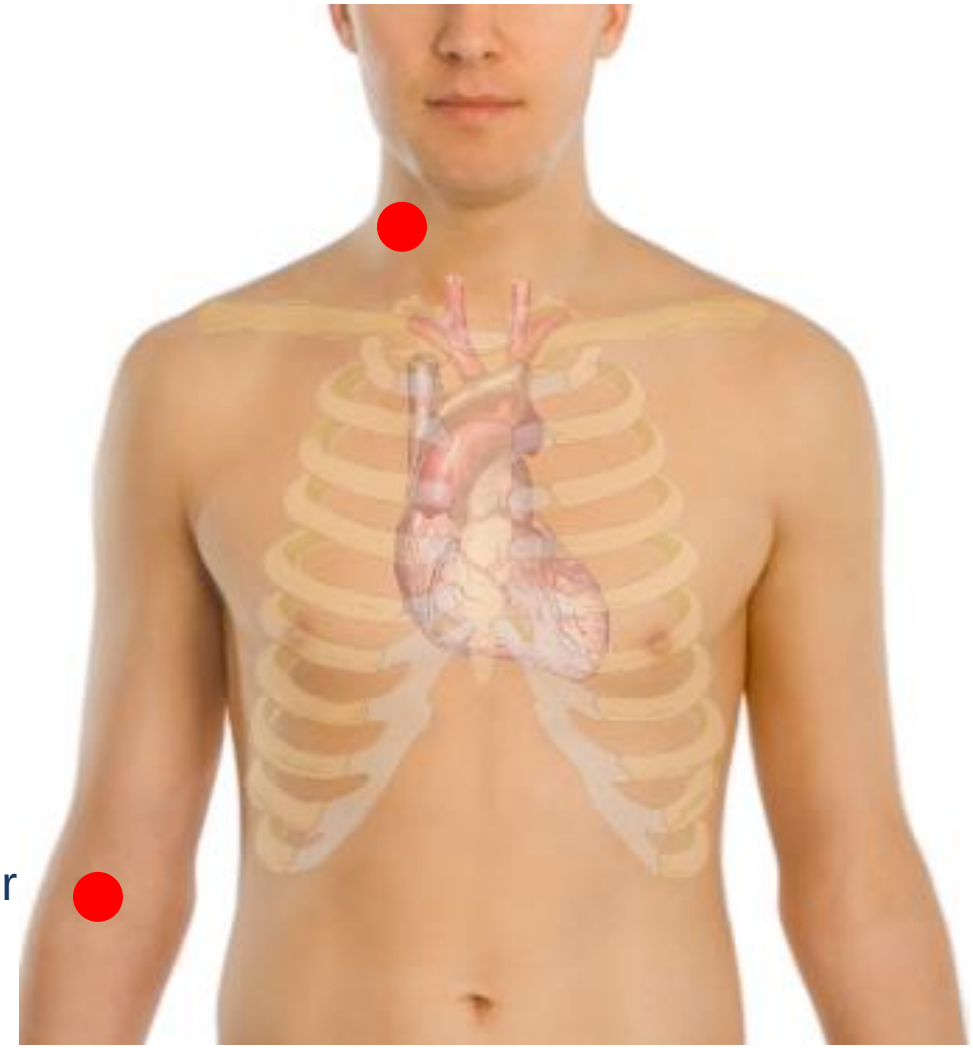
Definition	Characteristics[a]	Clinical group(s)[b]
PH	PAPm ≥25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥25 mmHg PAWP ≤15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥25 mmHg PAWP >15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG <7 mmHg and/or PVR ≤3 WU[c]	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥7 mmHg and/or PVR >3 WU[c]	

Cathétérisme cardiaque droit nécessaire au diagnostic et à l'évaluation de la sévérité de l'HTP

Eur Heart J 2015, Eur Respir J, 2015

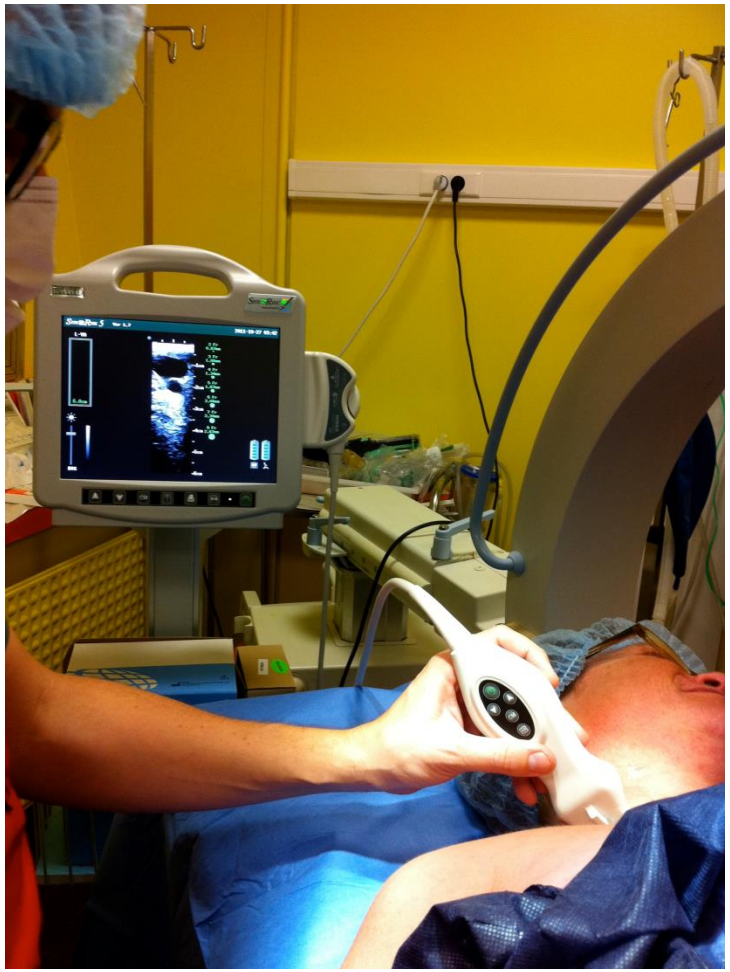
KT droit: principes

Voies d'abord



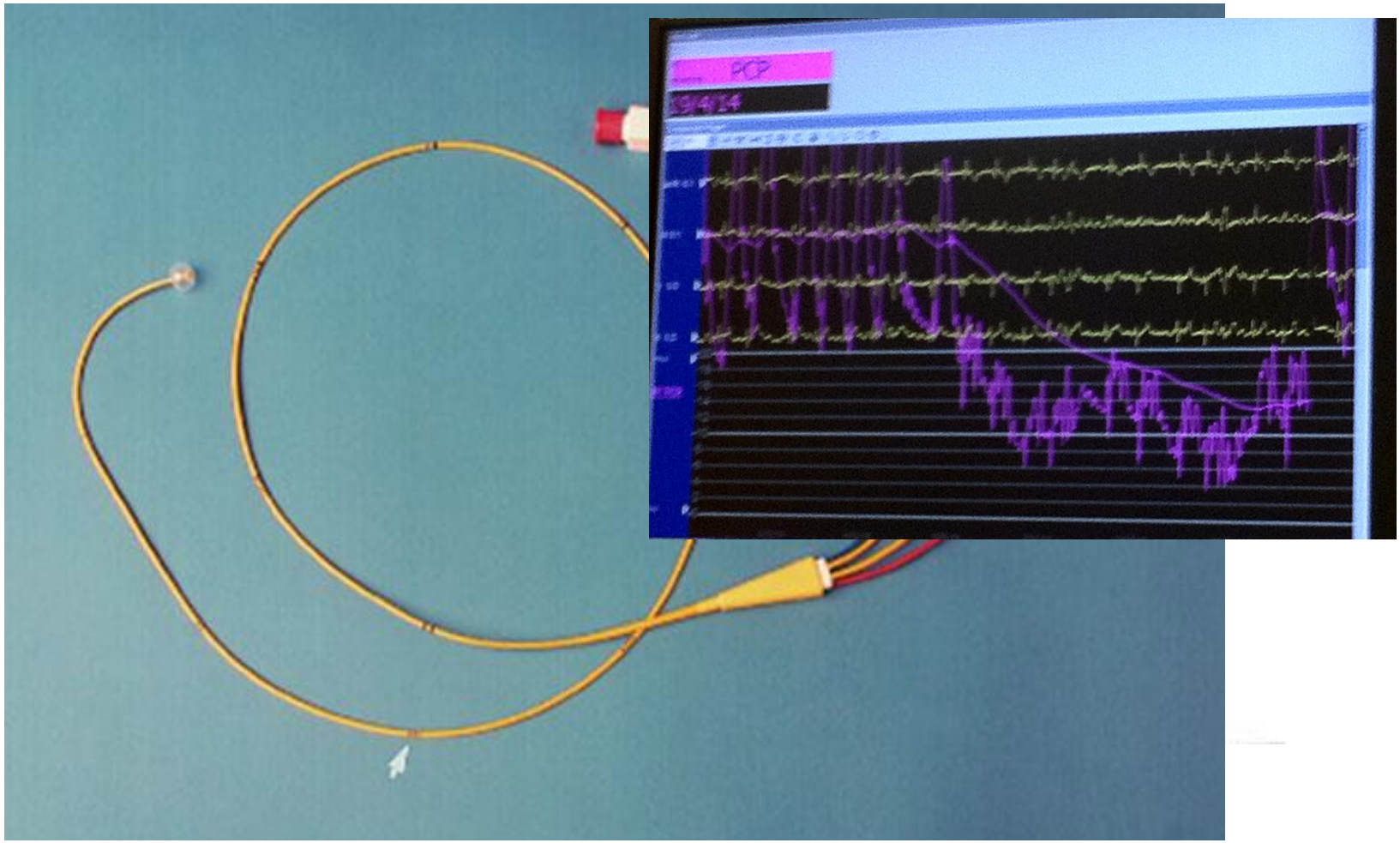
A privilégier

Echographie : peut aider

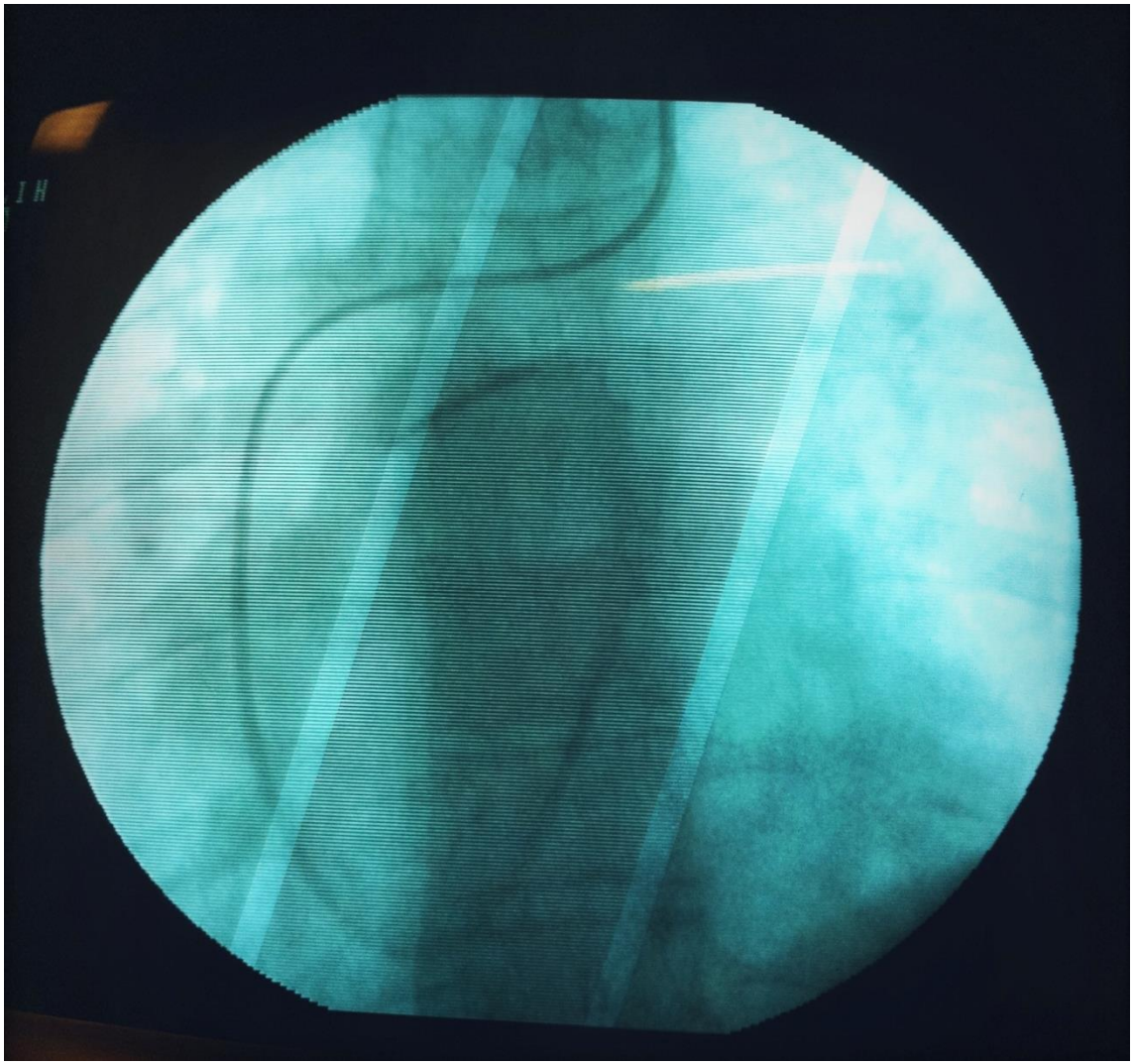


Technique de Seldinger

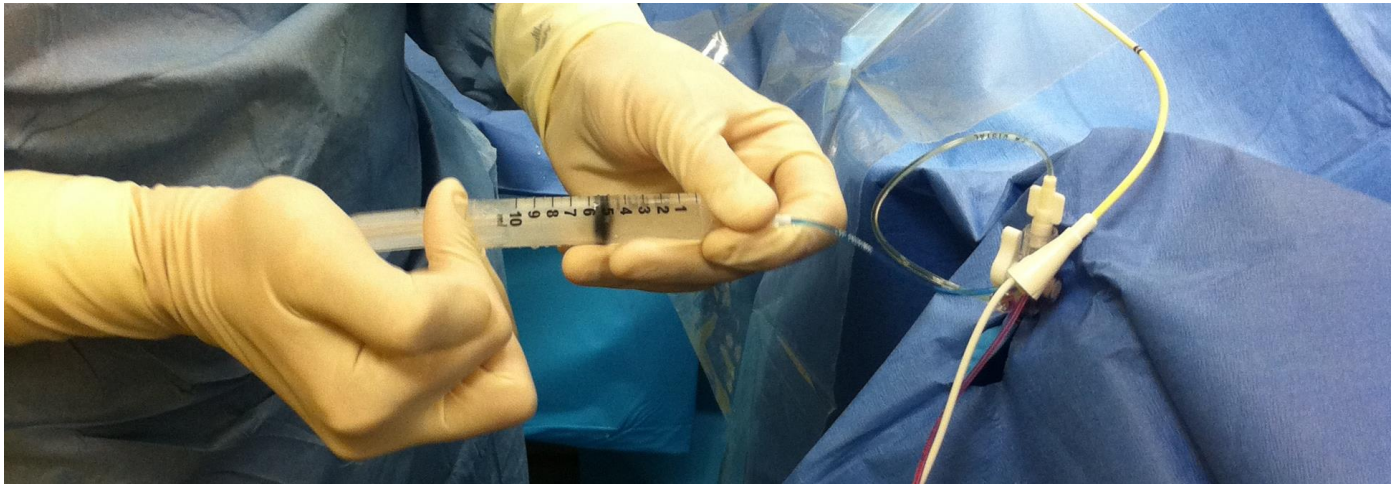
Sonde de Swan-Ganz

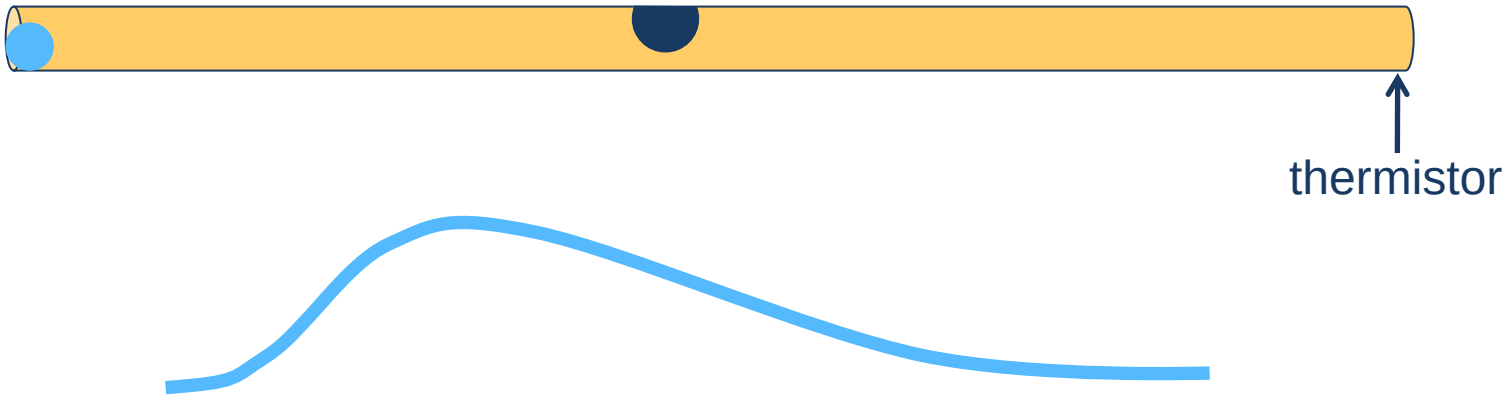


Cathétérisme cardiaque droit



Débit cardiaque: thermodilution





Débit cardiaque: principe de Fick

- $\dot{V}O_2 = Q\ (CaO_2 - CvO_2)$

$CaO_2 = SaO_2 * (Hb) * 1.34$

- $\dot{V}O_2 = V_E\ (F_IO_2 - F_EO_2)$

Méthode préférable:

- Shunt G-D ou D-G
- IT majeure
- Qc extrêmes

Cathétérisme cardiaque droit: mesures

- Pression oreillette droite (POD)
- Pression ventriculaire droite (PVD)
- Pression artérielle pulmonaire (PAP)
- Pression artérielle pulmonaire d’occlusion (PAPO)
- (Pression sus-hépatique libre et bloquée)
- (Débit cardiaque)
- Saturation veineuse en Oxygène (SvO_2)

Cathétérisme cardiaque droit: calculs

- Résistances vasculaires pulmonaires

  RVP = (PAPm – PAPO)/Q (N < 2.5 uW)

- Résistances pulmonaires totales

  RPT = PAPm/Q (N < 5 uW)

- Gradient trans-pulmonaire

  GTP = PAPm – PAPO (N ≤ 12 mmHg)

- Gradient diastolo-capillaire

  GDC = PAPd – PAPO (N < 5 mmHg)

- Gradient trans-hépatique

  $PSH_{bloquée} - PSH_{libre}$ (N < 5 mmHg)

Pourquoi réaliser un cathétérisme cardiaque droit dans l'HTAP

- Pour faire le diagnostic d'HTP
- Pour éliminer les autres causes d'élévation des HTP et classer l'HTP
- Pour évaluer la sévérité de l'HTP
- Pour réaliser un test de vasoréactivité
- Pour guider les thérapeutiques

Pourquoi réaliser un cathétérisme cardiaque droit dans l'HTAP

- **Pour faire le diagnostic d'HTP**
- Pour éliminer les autres causes d'élévation des HTP et classer l'HTP
- Pour évaluer la sévérité de l'HTP
- Pour réaliser un test de vasoréactivité
- Pour guider les thérapeutiques

ETT: examen de dépistage uniquement

L’échocardiographie…

est un bon outil:

- De dépistage de l’hypertension pulmonaire
- De suivi de la fonction ventriculaire droite

est un **outil médiocre** de mesure de la PAPs

est **insuffisante** pour le diagnostic d’hypertension pulmonaire

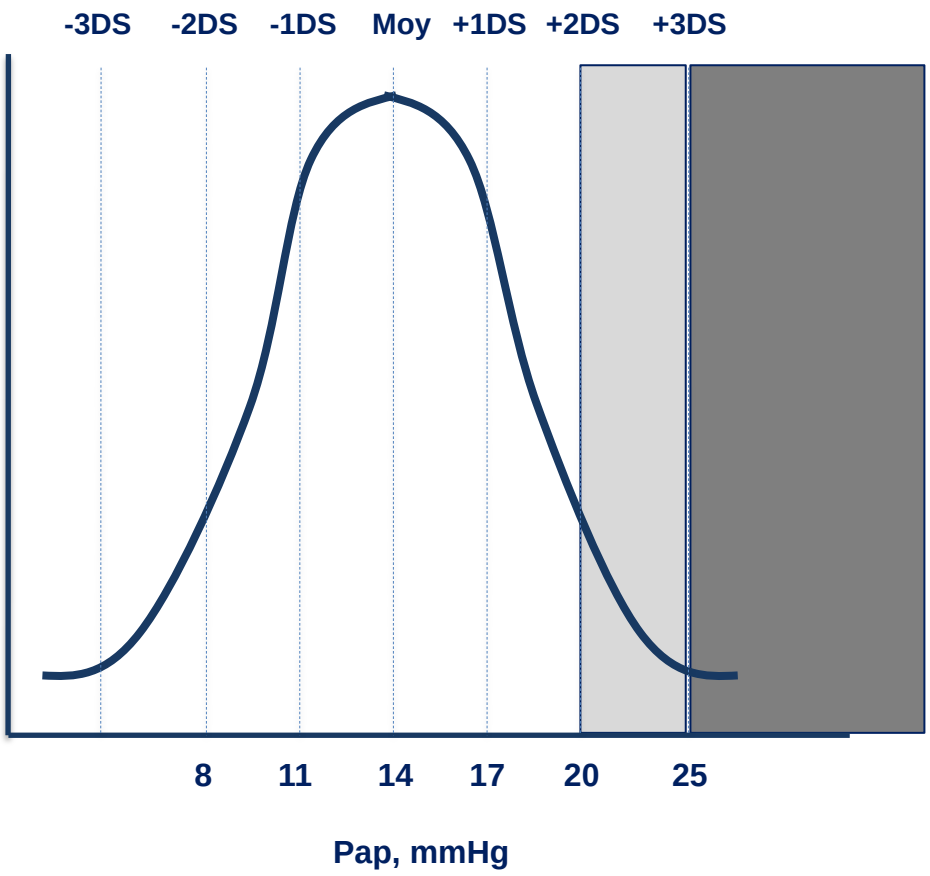
Valeurs hémodynamiques normales de repos

mPaP	14.0 ± 3.3
sPAP	20.8 ± 4.4
dPAP	8.8 ± 3.0
PAWP	8.0 ± 2.9
CO ($l.min^{-1}$)	7.3 ± 2.3
PVR* (WU)	0.9 ± 0.4

**PVR = TPG/CO = (mPAP – PAWP)/CO*

Kovacs G. et al. ERJ 2009 et 2012

Distribution normale de la Pap moyenne



PAPm = 14 ± 3,3 mmHg

25 mmHg = Moy + 3 DS

21 - 24 mmHg = Moy + 2 - 3 DS

Kovacs G *et al.* Eur Respir J 2009.

HTP « borderline » : 21 ≤ PAPm < 25 mmHg

Groupe 2
Dysfonction cardiaque gauche

Groupe 3
HTP hypoxique

Groupe 1
Vasculopathie pulmonaire

Impact pronostic?
Intérêt des thérapeutiques?

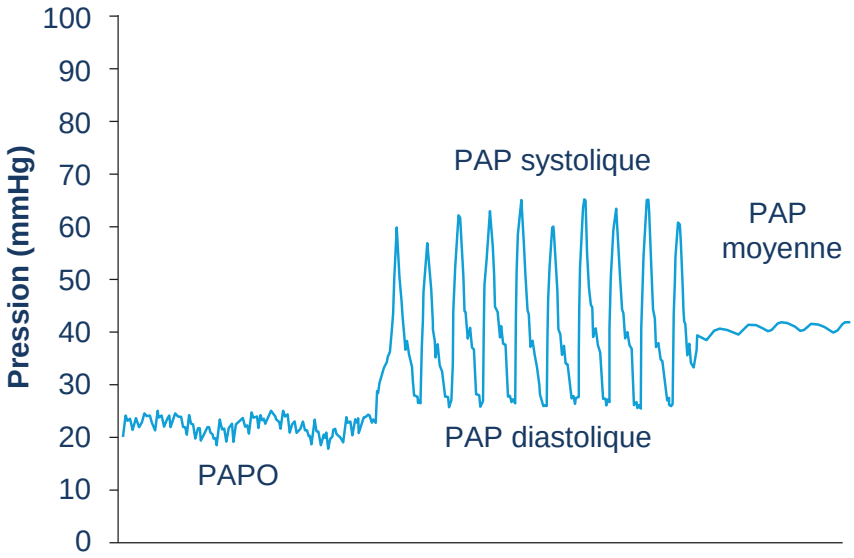
Pourquoi réaliser un cathétérisme cardiaque droit dans l'HTAP

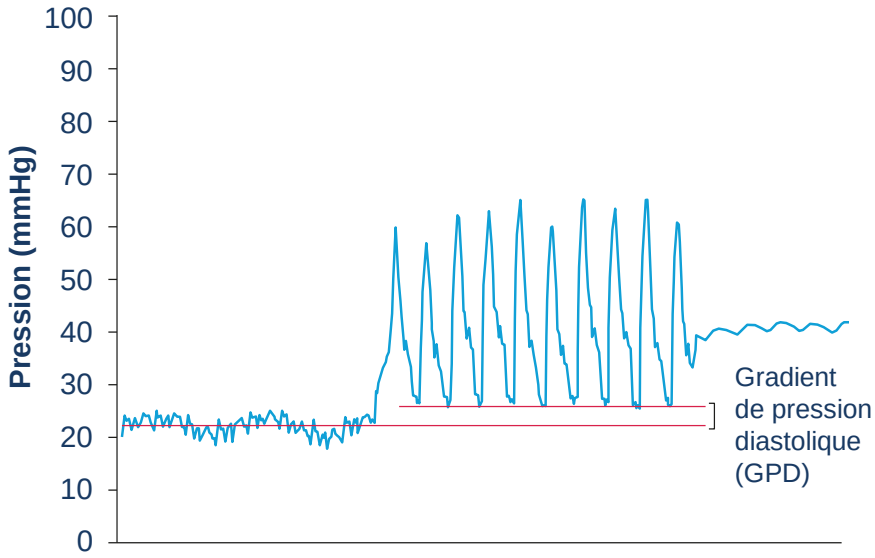
- Pour faire le diagnostic d'HTP
- **Pour éliminer les autres causes d'élévation des pressions pulmonaires et classer l'HTP**
- Pour évaluer la sévérité de l'HTP
- Pour réaliser un test de vasoréactivité
- Pour guider les thérapeutiques

HTP du groupe 2 (maladies du cœur gauche) *(2)*

Définition hémodynamique

HTP postcapillaire isolée



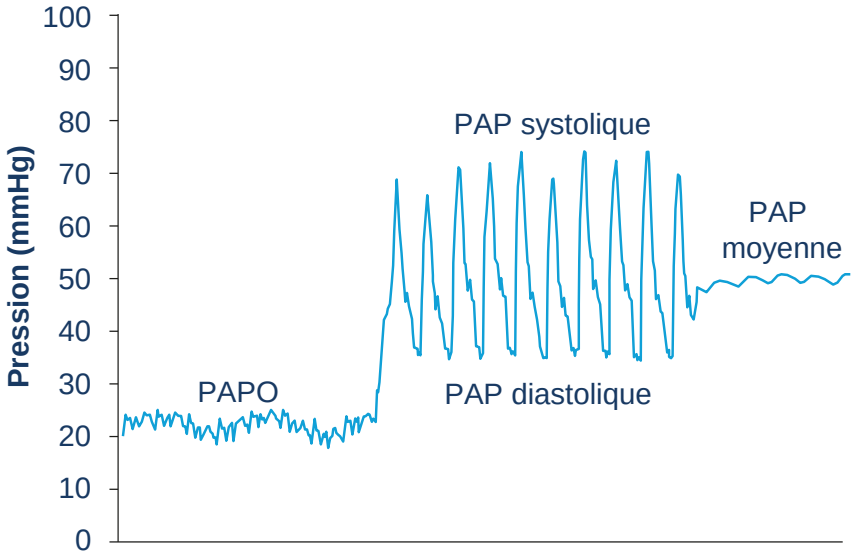


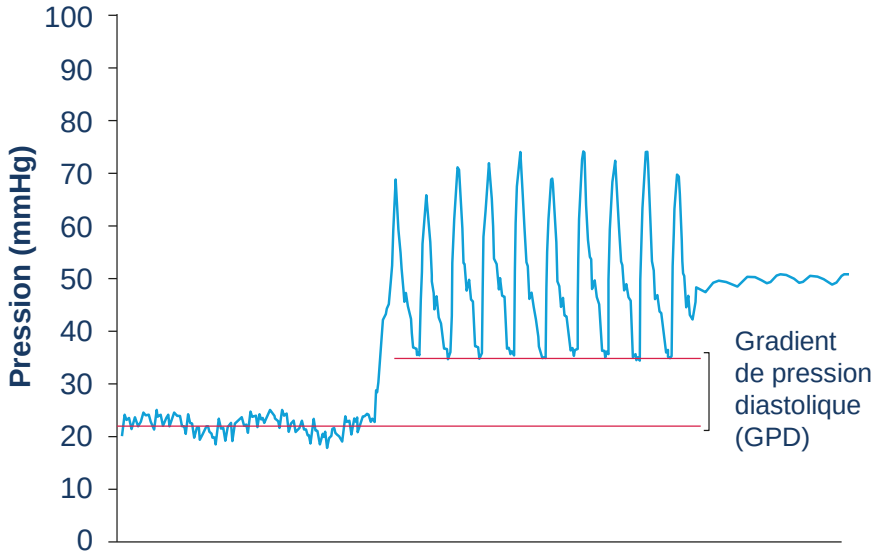
** GPD : gradient de pression diastolique = PAP diastolique – PAPO moyenne*

HTP du groupe 2 (maladies du cœur gauche) *(3)*

Définition hémodynamique

HTP postcapillaire et précapillaire combinée





** GPD : gradient de pression diastolique = PAP diastolique – PAPO moyenne*

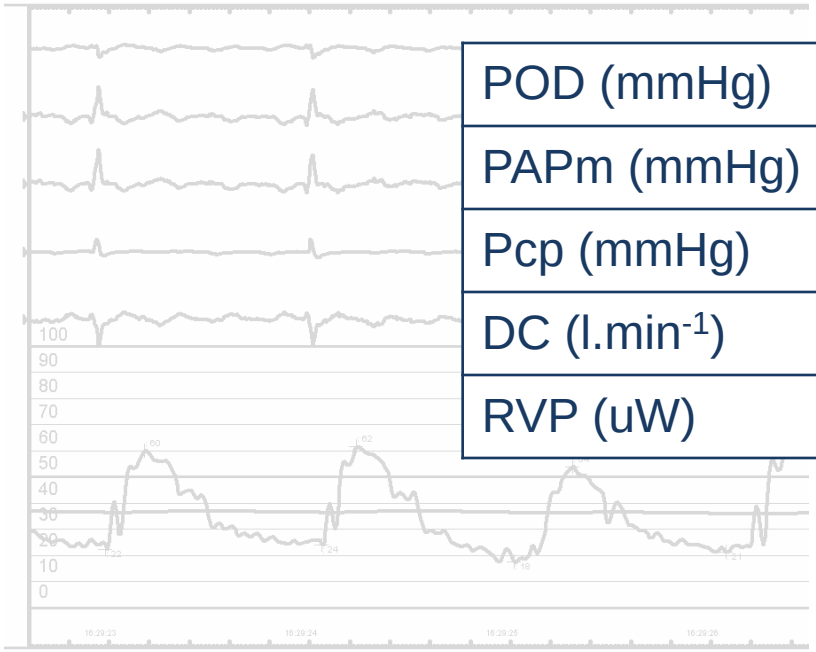
Cas clinique

- 73 ans
  - Suspicion d'HTP
  - HTA, diabète, obésité
  - KTDt

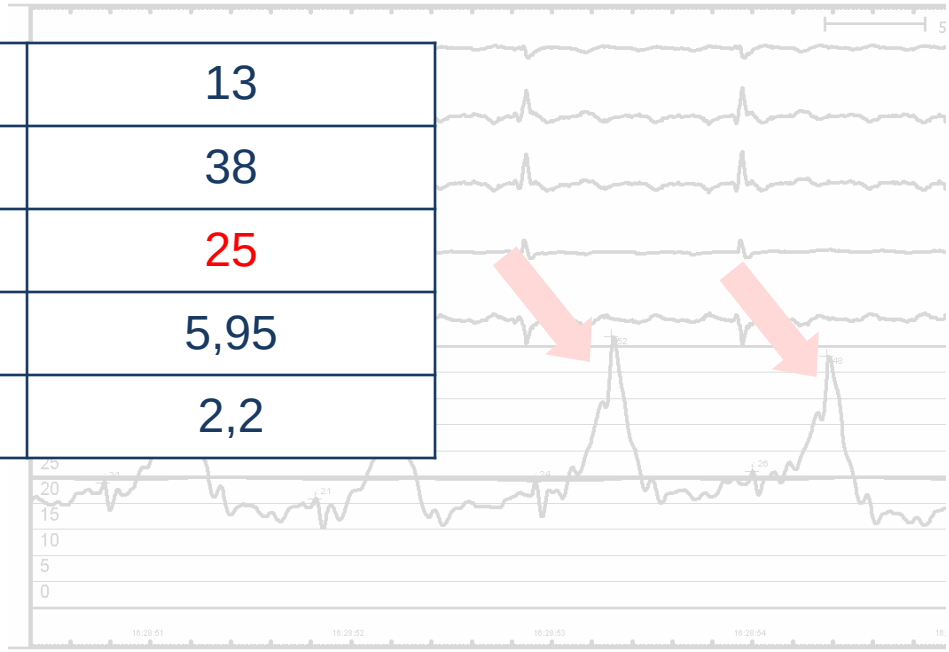
POD(mmHg)	6
PAPm (mmHg)	30
Pcp (mmHg)	13
DC ($l.min^{-1}$)	5.5
RVP (uW)	3,1

Cas clinique

- 73 ans
  - Suspicion HTP
  - HTA, diabète, obésité
  - Epreuve de remplissage (500 ml)

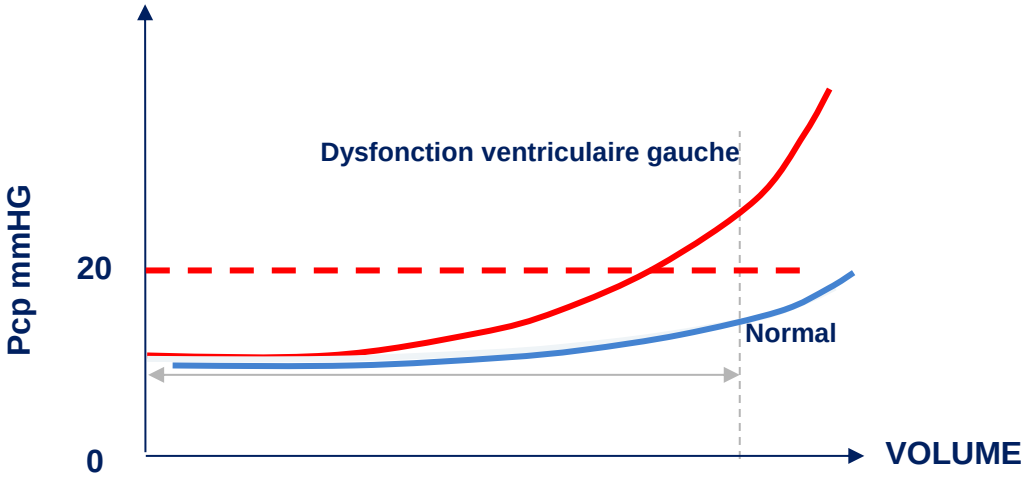


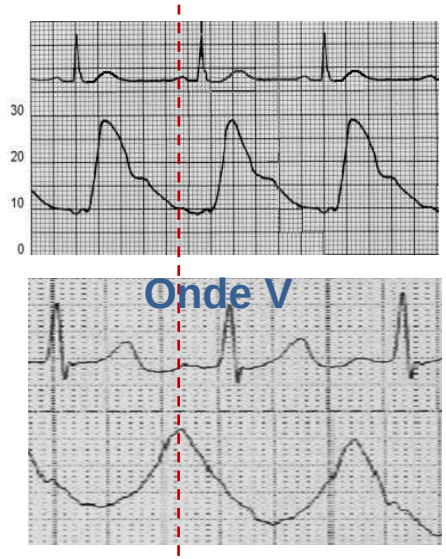
POD (mmHg)	13
PAPm (mmHg)	38
Pcp (mmHg)	25
DC ($l.min^{-1}$)	5,95
RVP (uW)	2,2



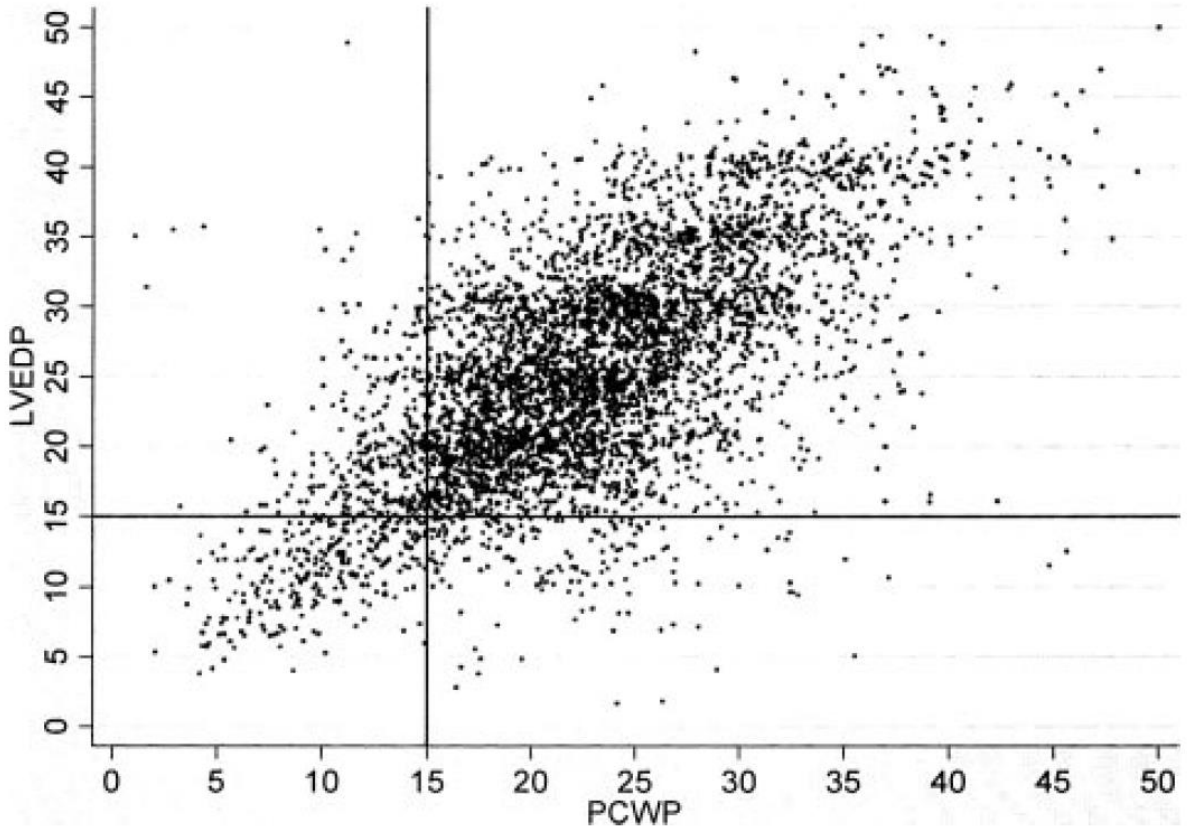
Pcp après remplissage

PAOP > 20 mmHg après une expansion volémique (500 ml en 10 min)





Pièges du cathétérisme cardiaque droit



➔ **Cathétérisme cardiaque droit/gauche si doute persistant sur composante postcapillaire à l'hypertension pulmonaire**

Halpern SD. et al, CHEST 2009

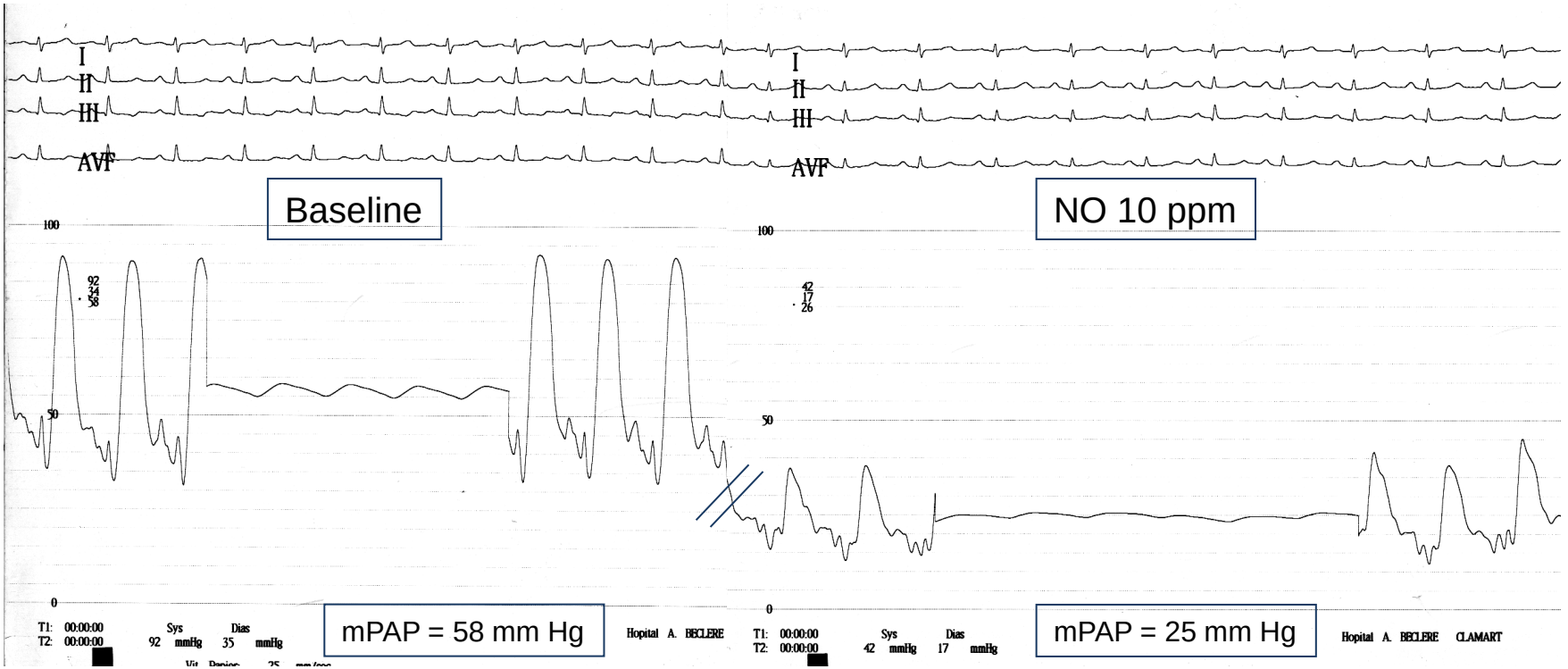
Pourquoi réaliser un cathétérisme cardiaque droit dans l'HTAP

- Pour faire le diagnostic d'HTP
- Pour éliminer les autres causes d'élévation des pressions pulmonaires et classer l'HTP
- **Pour réaliser un test de vasoréactivité**
- Pour évaluer la sévérité de l'HTP et guider les thérapeutiques

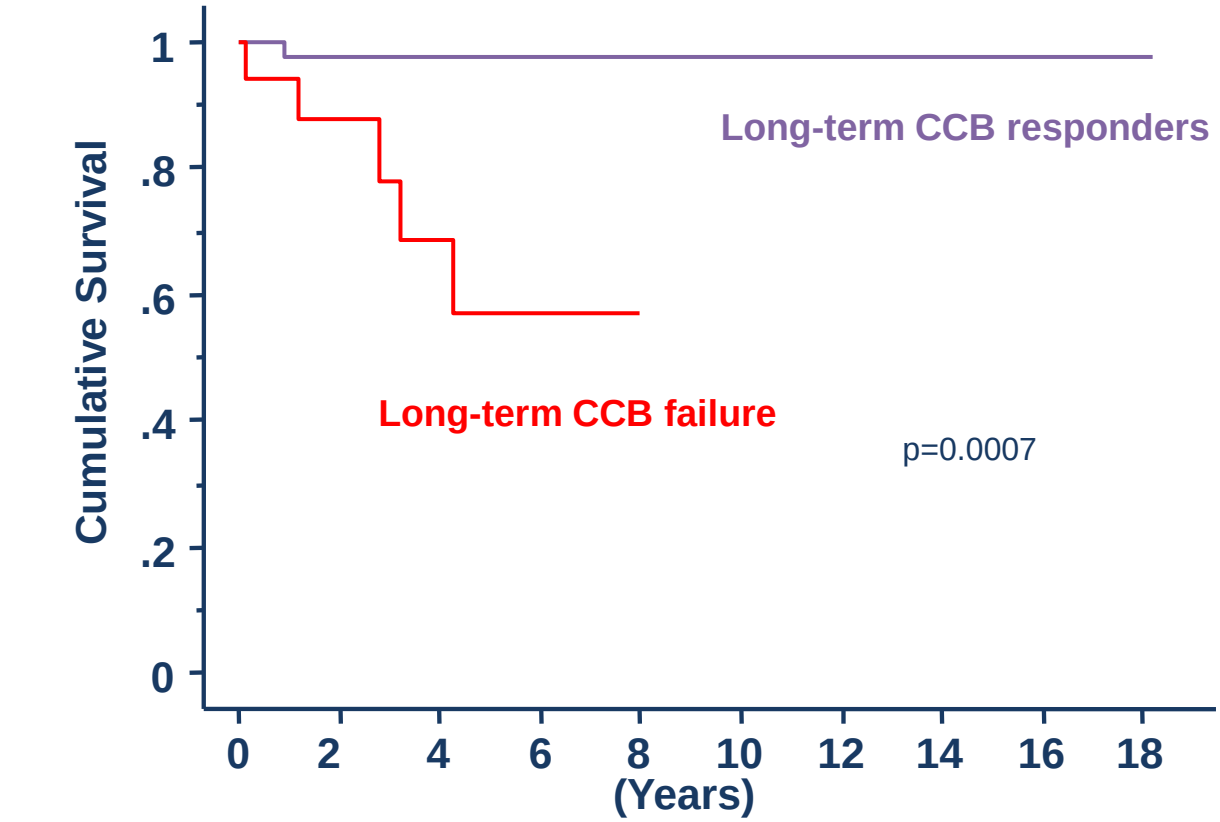
Test de vasoréactivité au NO

The goal of acute vasoreactivity testing is to select safely PAH patients who could respond favorably to long-term oral vasodilator therapy (mainly CCBs)

This test identifies patients with the best long-term outcome



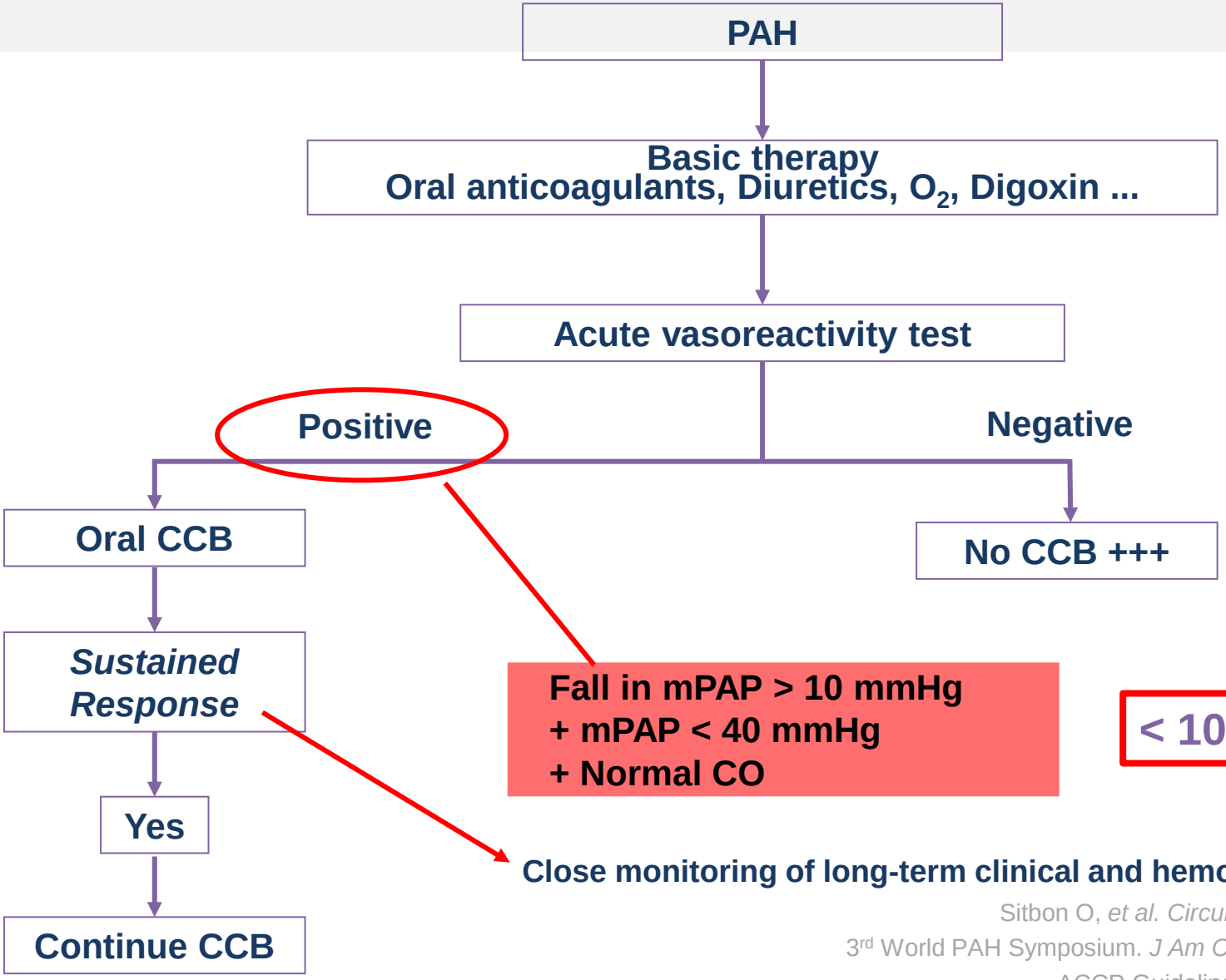
Survival of long-term CCB responders (IPAH)



Subjects at risk, n										
Long-term CCB responders	38	33	30	22	13	8	3	3	2	1
Long-term CCB failure	19	12	7	4	0					

Sitbon O, *et al. Circulation*. 2005;111:3105-11.

Criteria to define vasodilator response



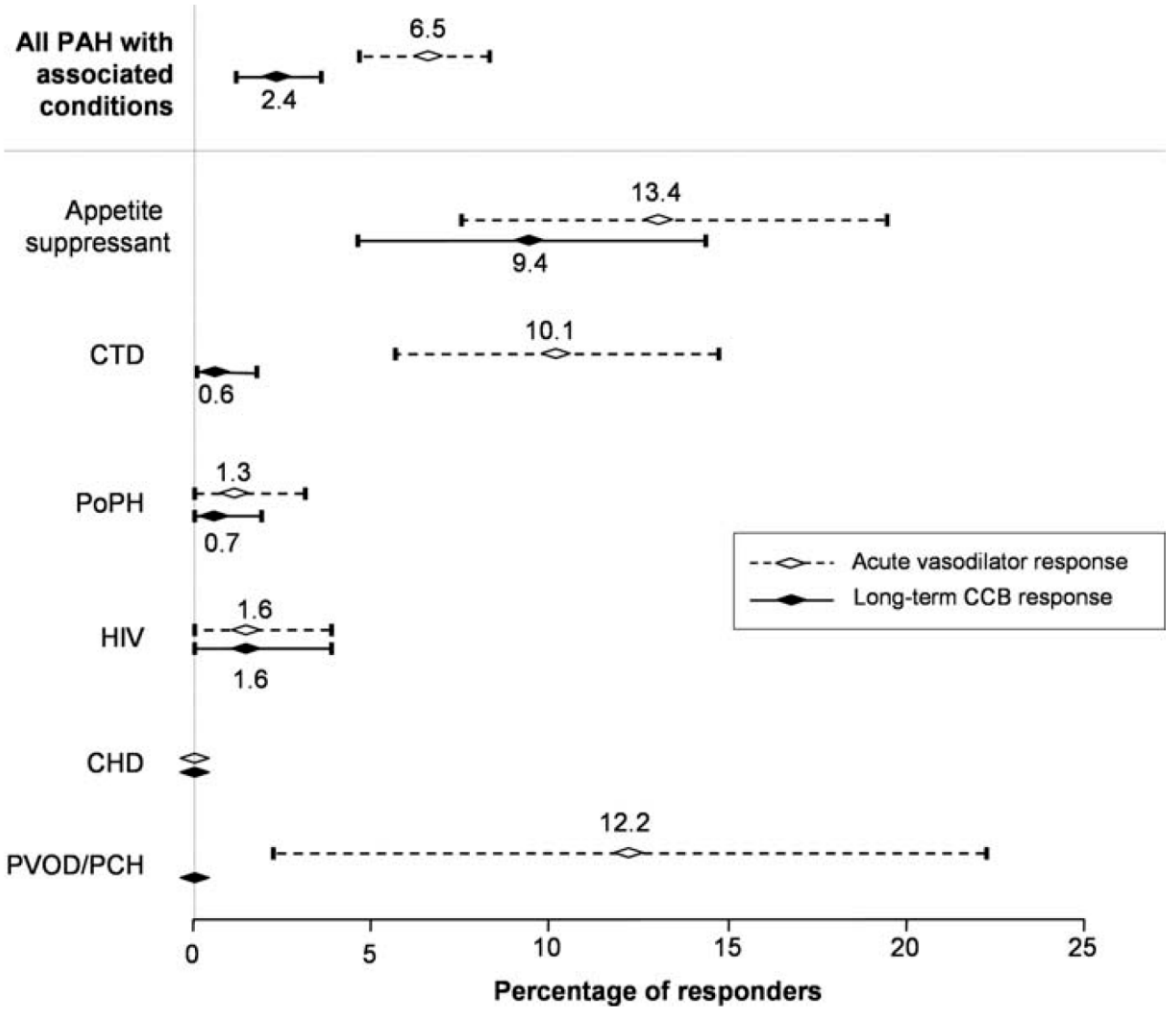
Sitbon O, *et al. Circulation*. 2005;111:3105-3111.

3rd World PAH Symposium. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1S-90S.

ACCP Guidelines. *Chest* 2004;126:1S-92S.

Galiè N, *et al*. ESC Guidelines. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.

Percentage of acute responders and long-term CCB responders in different forms of PAH



Montani D, *et al*. *Eur Heart J* 2010

Test de vasoréactivité: guidelines

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref.[c]
Vasoreactivity testing is indicated only in expert centres	I	C	[69]
Vasoreactivity testing is recommended in patients with IPAH, HPAH and PAH associated with drugs use to detect patients who can be treated with high doses of a CCB	I	C	[84, 85]
A positive response to vasoreactivity testing is defined as a reduction of mean PAP ⩾10 mmHg to reach an absolute value of mean PAP ⩽40 mmHg with an increased or unchanged cardiac output	I	C	[85, 86]
Nitric oxide is recommended forperforming vasoreactivity testing	I	C	[85, 86]

Eur Heart J 2015, Eur Respir J, 2015

Pourquoi réaliser un cathétérisme cardiaque droit dans l'HTAP

- Pour faire le diagnostic d'HTP
- Pour éliminer les autres causes d'élévation des pressions pulmonaires et classer l'HTP
- Pour réaliser un test de vasoréactivité
- **Pour évaluer la sévérité de l'HTP et guider les thérapeutiques**

Évaluation du risque dans l'HTAP

- À réaliser tous les 3 à 6 mois dans un centre de référence ou de compétences
  chez les patients stables (I-C)
- Sur la base d'un ensemble de paramètres (I-C)

Cliniques	Signes d'insuffisance ventriculaire droite, progression des symptômes, syncope
Mesure de la capacité à l'effort	Classe fonctionnelle NYHA : marqueur pronostique +++
	Distance parcourue au test de marche de 6 minutes et/ou épreuve d'effort

Évaluation de la fonction ventriculaire droite	Taux plasmatique de NT-proBNP
	Imagerie (échocardiographie, IRM)
	Hémodynamique

➜ **Information pronostique** (risque faible, intermédiaire, élevé) de décès à 1 an

➜ **À individualiser pour chaque patient** (étiologie de l'HTAP, rapidité de la progression de la maladie, symptômes, comorbidités, âge et traitements)

Facteurs hémodynamiques pronostiques

	Incident + Prevalent Cases (≤36-mo Diagnosis Delay with Adjustment for Diagnosis Delay) (n=190)		
Hemodynamics	**HR**	**95% CI**	***p***
RAP	**1.060**	**[1.016–1.107]**	**0.01**
mPAP	**0.994**	**[0.973–1.016]**	**0.60**
PAOP	**1.002**	**[0.920–1.091]**	**0.96**
CO	**0.746**	**[0.591–0.942]**	**0.01**
Cardiac index	**0.584**	**[0.379–0.899]**	**0.02**
PVR	**1.040**	**[0.993–1.089]**	**0.10**
PVRi	**1.023**	**[0.995–1.051]**	**0.11**

Adapted from Humbert M, *et al*. *Circulation* 2010; 122: 156–63.

Suivi hémodynamique

	At baseline	Every 3–6 months[a]	Every 6–12 months[a]	3–6 months after changes in therapy[a]	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWD/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+[e]
ECHO	+		+	+	+
Basic lab[b]	+	+	+	+	+
Extended lab[c]	+		+		+
Blood gas analysis[d]	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+[f]	+[e]	+[e]

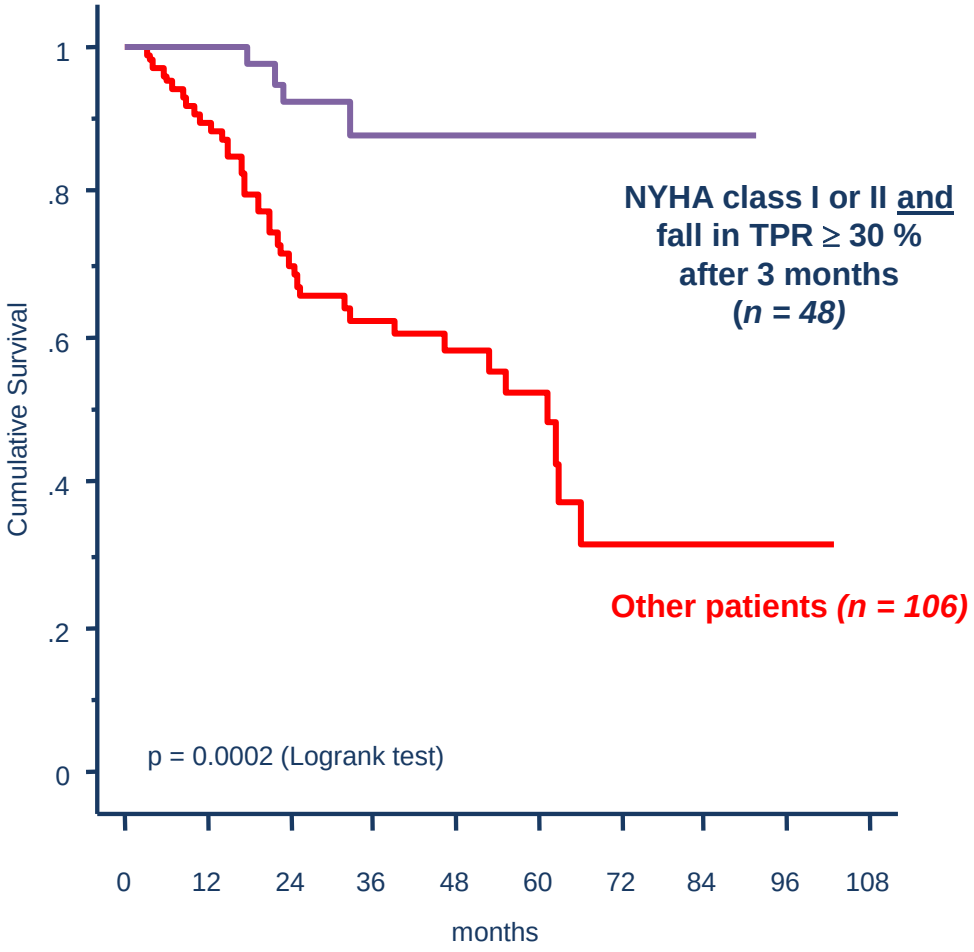
Eur Heart J 2015, Eur Respir J, 2015

Impact pronostique au cours du suivi

Epoprostenol cohort (n = 178)

Good prognosis parameters (*Multivariate analysis*)

- **At baseline**
  - No history of RHF
- **At 3 months**
  - Improvement to FC I-II
  - Fall in TPR > 30 % relative from baseline

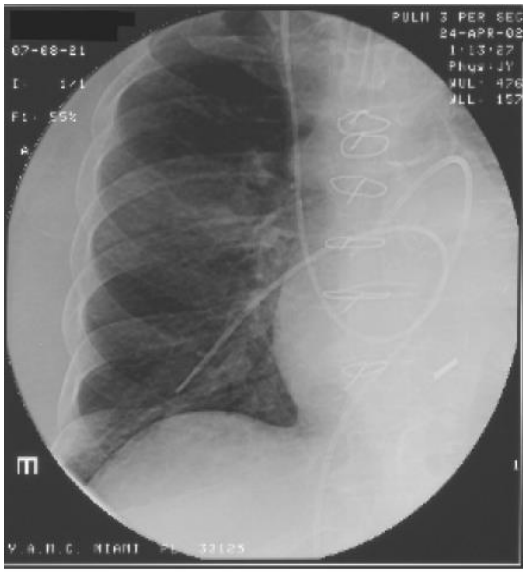


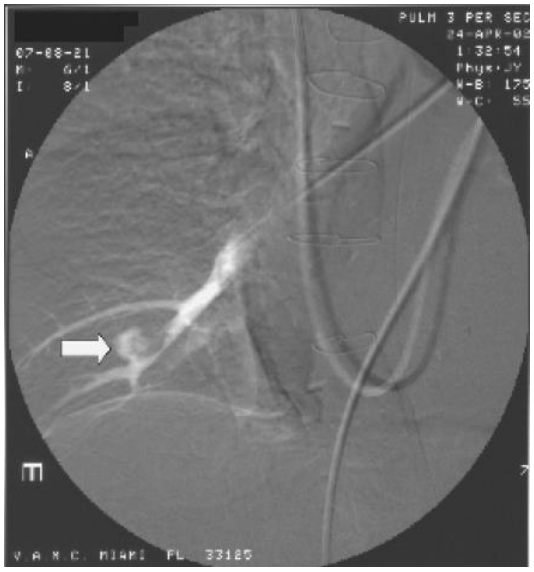
Sitbon O. *et al. J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-8.

Incidents-Accidents

Trouble du rythme supraventriculaire réversible : 1-2%

Rupture d'AP: 4 dans les 5 dernières années (1 décès) / 4000 KT





Ne pas enlever la sonde
La retirer de 1 à 2 cm et regonfler le ballonnet
Attendre 10 minutes la thrombose spontanée

Incidents-Accidents

- Etude rétrospective sur 7218 cathétérismes cardiaques droits réalisés dans centres experts
- 76 évènements indésirables (1,1%, IC 0,8-1,3)
  - Accès veineux
  - Arythmies
  - Réaction vagale
- Décès: 4 / Mortalité 0,055% (IC 0,01-0,099)

Hoeper et al, JACC 2006

Tests d’exercice dans l’HTAP

Test de marche de 6 minutes

Epreuve d’effort cardiorespiratoire

Hémodynamique à l’effort

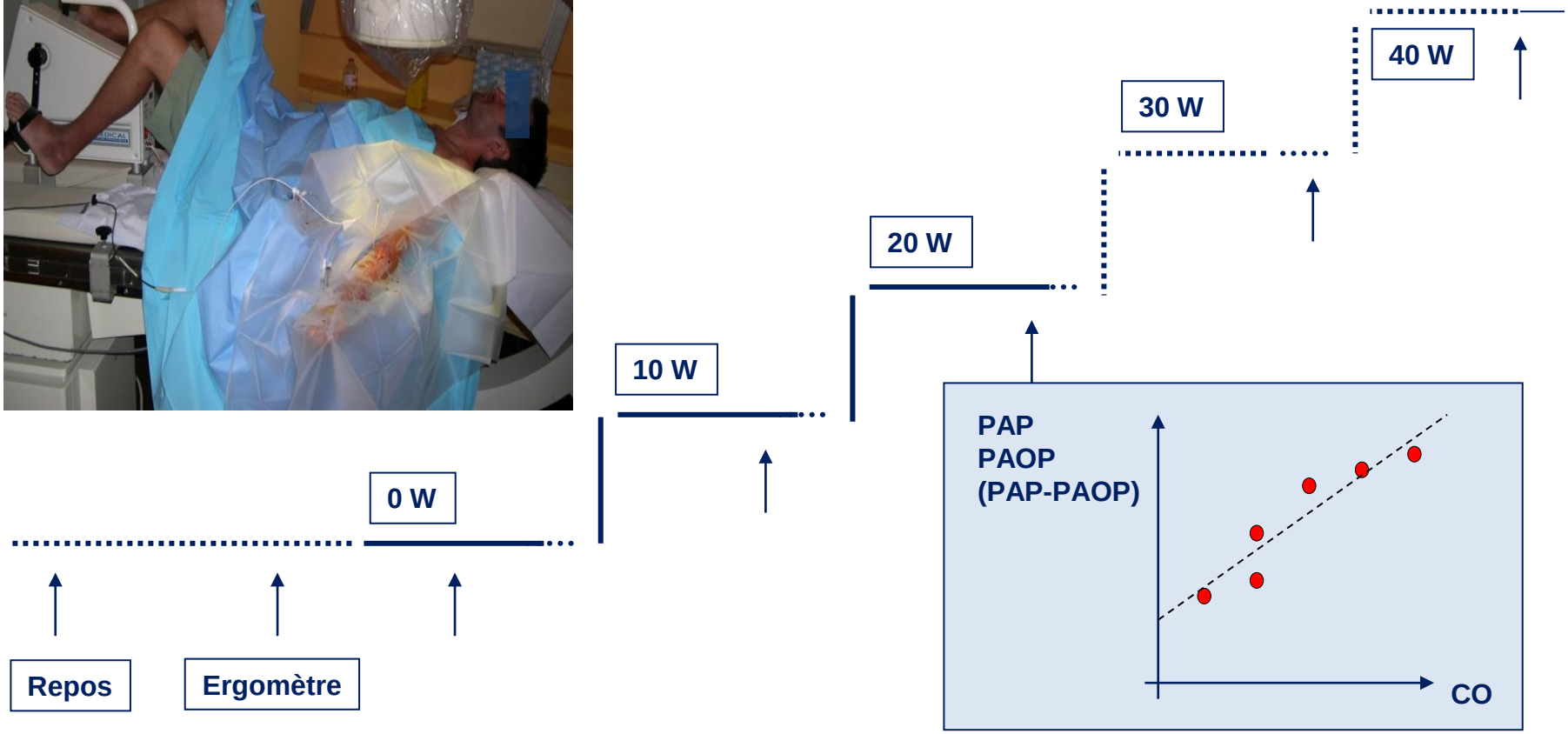
Tests d'exercice dans l'HTAP

Test de marche de 6 minutes

Epreuve d'effort cardiorespiratoire

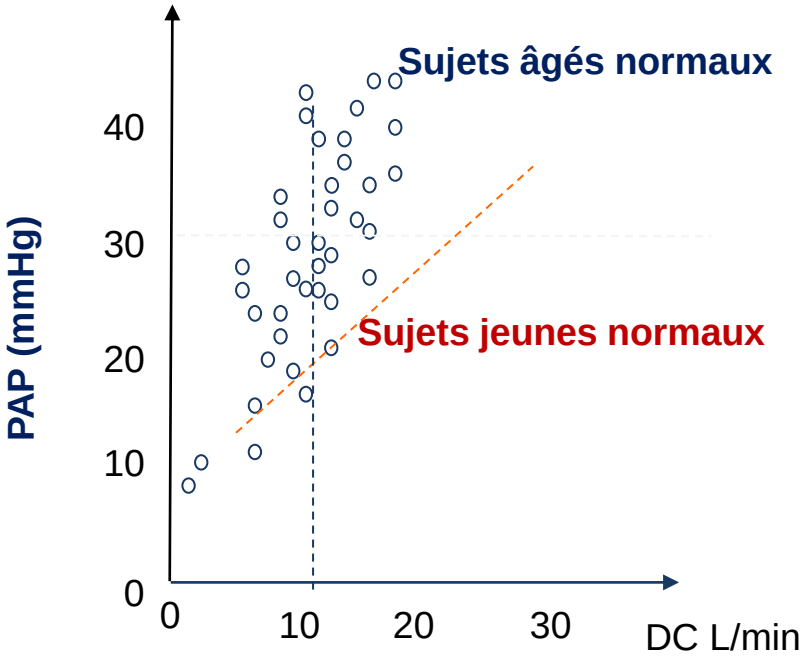
Hémodynamique à l'effort

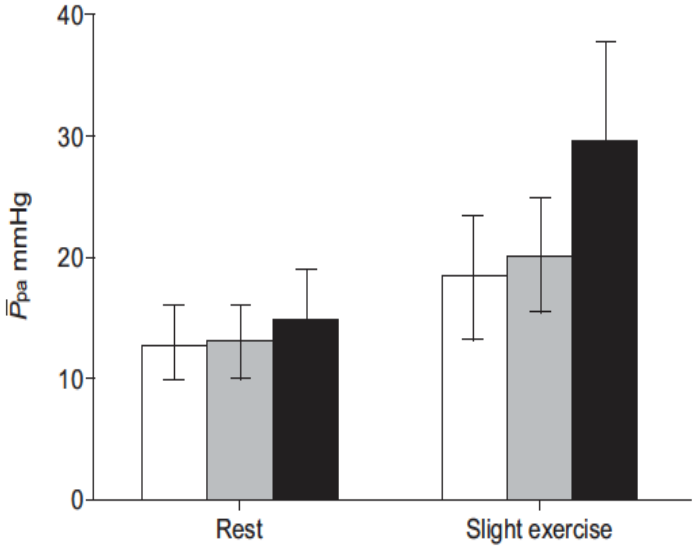
Protocole effort



Hervé *et al.*

PAP à l'effort du sujet normal





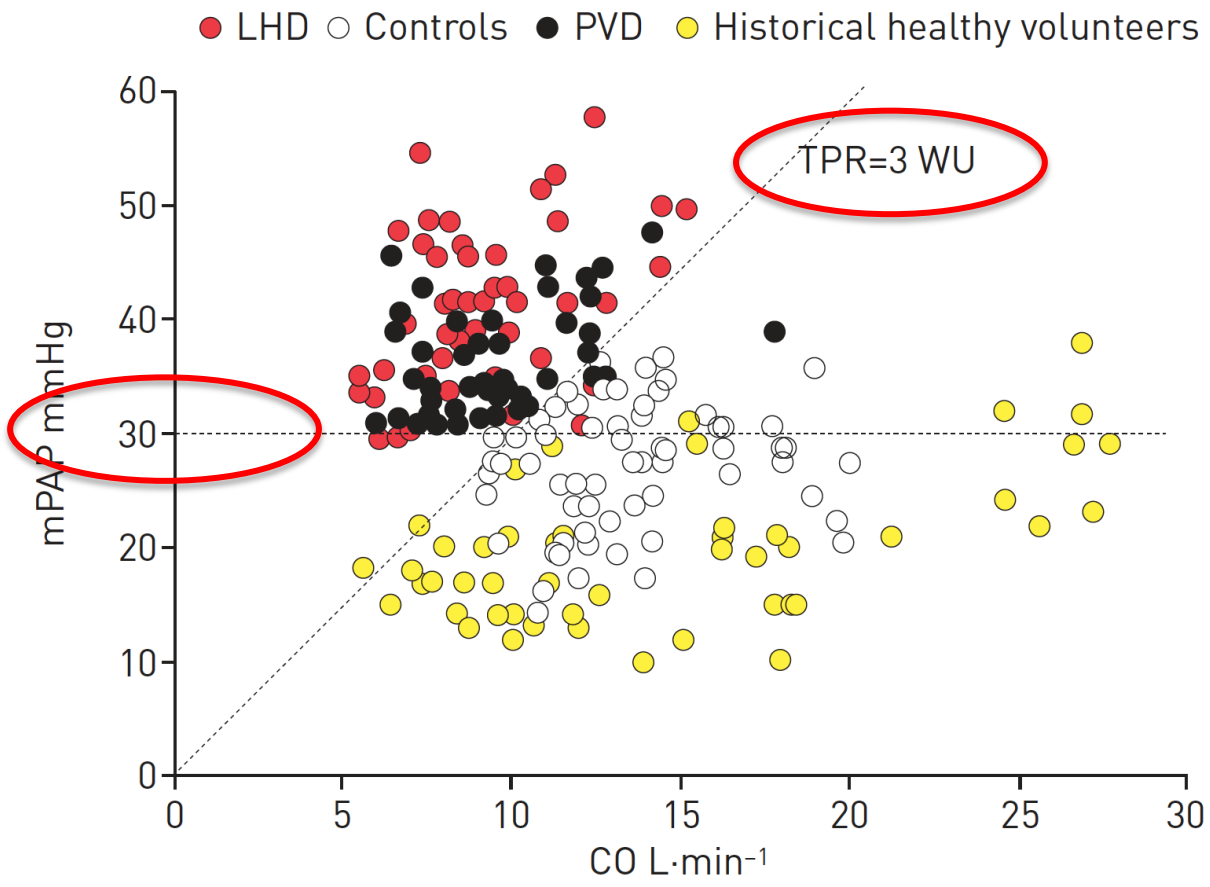
Sujet âgé : PAP > 30 mmHg, DC < 10 L/min
Sujet jeune : PAP > 30 mmHg, DC < 20 L/min

	< 30 ans	30 - 50 ans	> 50 ans
Repos	20	20	20
Exercice modéré	29	30	45
Exercice maximal	33	36	47

Kovacs G *et al.* Eur Respir J 2009.

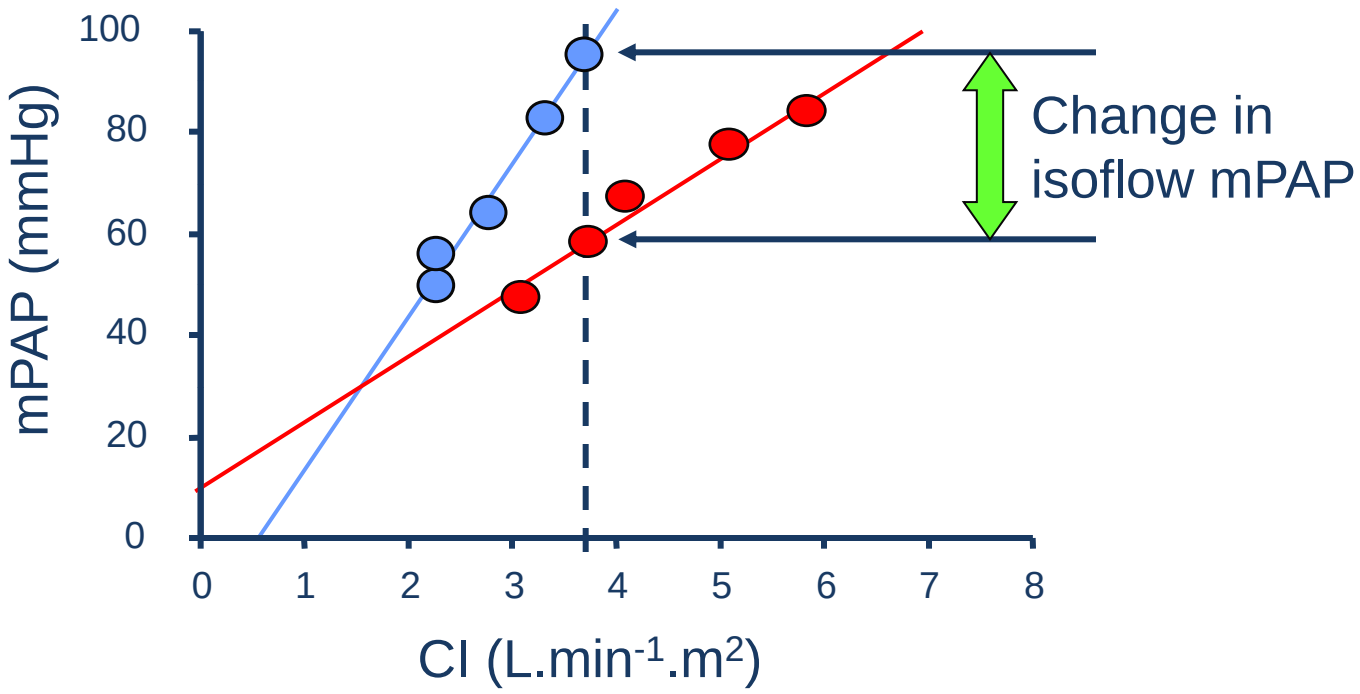
Hypertension pulmonaire d'effort: définition?

Pas de définition de l'HTP d'effort dans les guidelines



Hervé P *et al.* Eur Respir J 2016.

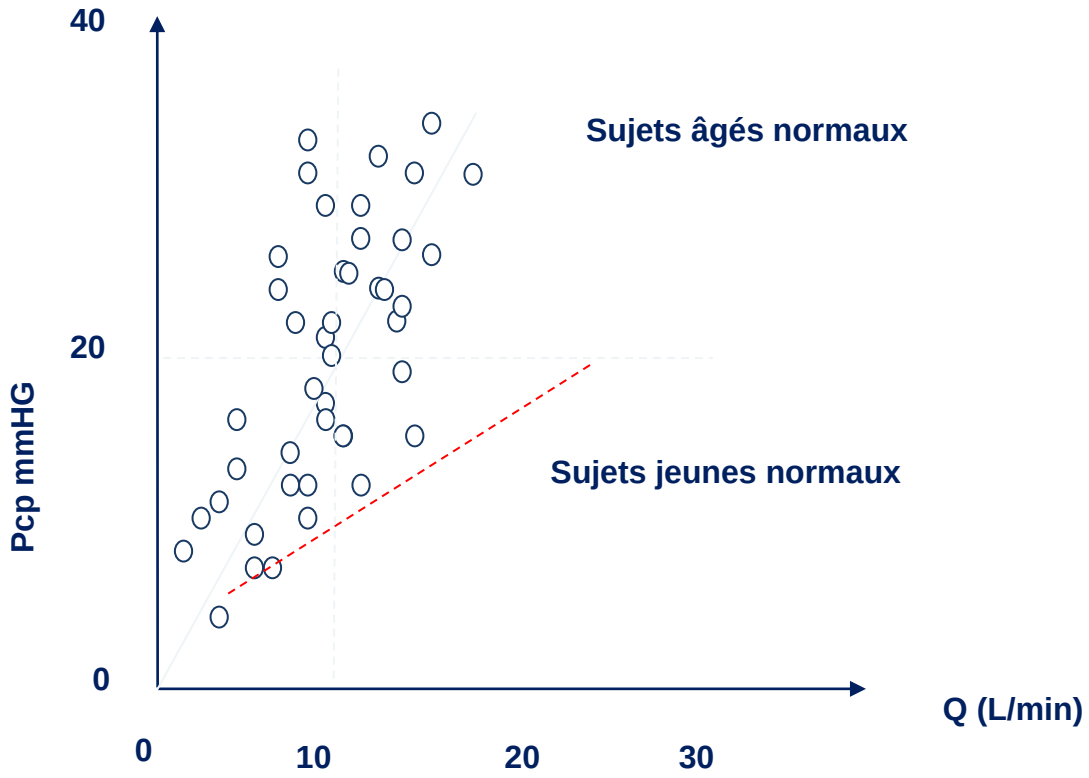
Relation pression-débit



Provencher S. et al Eur Respir J 2008; 32: 393–8.

Pcp après effort?

Agés, PAOP > 20 mmHg, DC < 10 L/min / jeune : PAOP > 20 mmHg, DC < 20 L/min



Reeves 1989.

Intérêts d'une exploration hémodynamique d'effort ?

- Permet de mieux caractériser les propriétés résistives de la circulation pulmonaire
- Démasquer une atteinte vasculaire pulmonaire débutante dans une population à risque de développer une HTAP (Sclérodermie)
- Préciser le mécanisme d'une HTP « borderline »
- Evaluer l'efficacité d'un traitement spécifique de l'HTAP

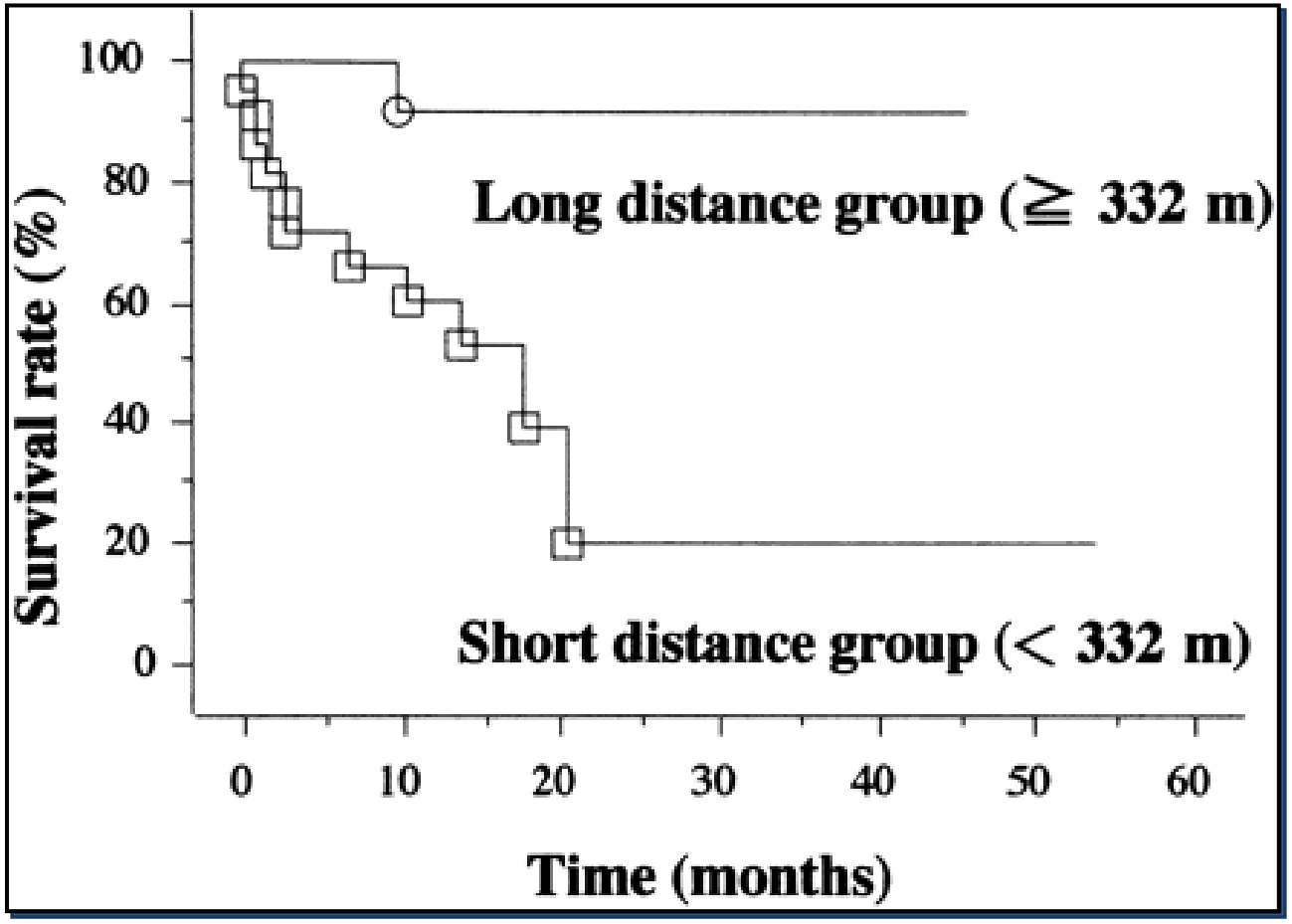
Tests d'exercice dans l'HTAP

Test de marche de 6 minutes

Epreuve d'effort cardiorespiratoire

Hémodynamique à l'effort

TM6’ au diagnostic: impact pronostique



Mean follow-up of 21 ± 16 months

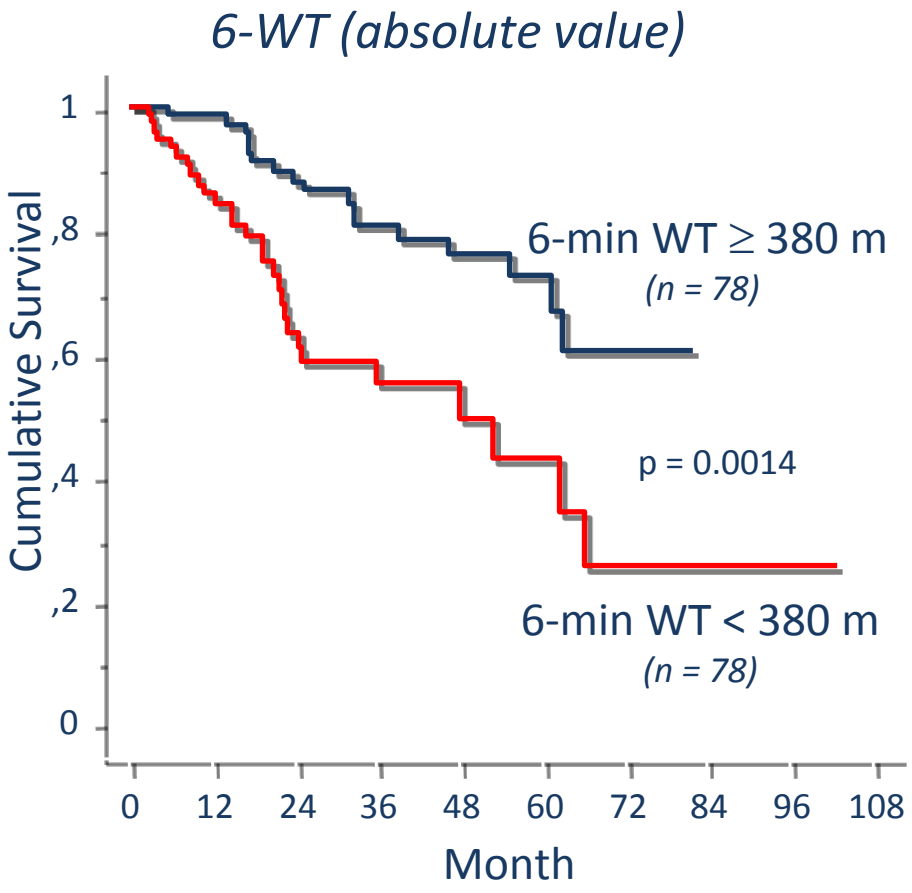
Miyamoto, AJRCCM 2000

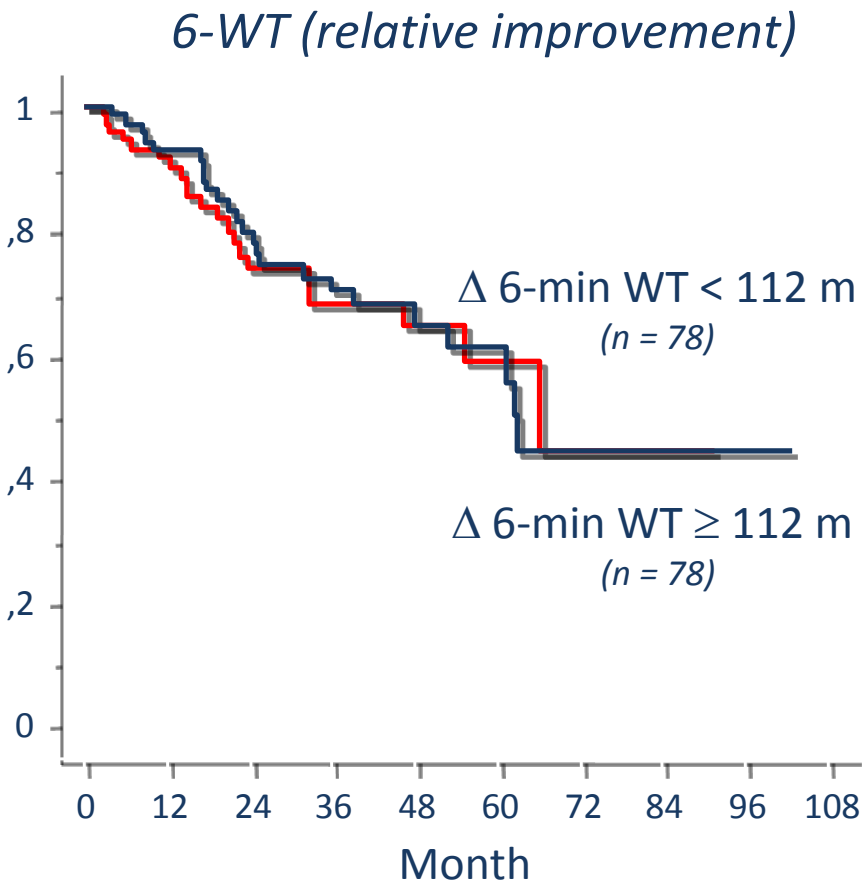
TM6' et objectifs thérapeutiques dans l'HTAP

Determinants of prognosis[a] (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope[b]	Repeated syncope[c]
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO_2 >15ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO_2 slope <36	Peak VO_2 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO_2 slope 36–44.9	Peak VO_2 <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO_2 slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm^2 No pericardial effusion	RA area 18–26 cm^2 No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm^2 pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m^2 SvO_2 >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m^2 SvO_2 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m^2 SvO_2 <60%

Eur Heart J 2015, Eur Respir J, 2015

TM6’ et survie





Sitbon et al, JACC 2002

Tests d'exercice dans l'HTAP

Test de marche de 6 minutes

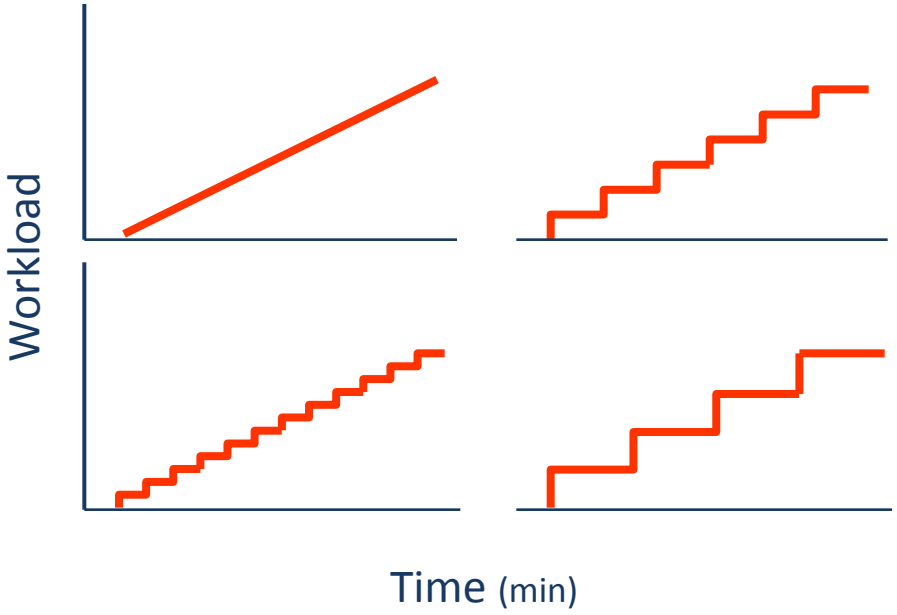
Epreuve d'effort cardiorespiratoire

Hémodynamique à l'effort

Epreuve d'effort

- Consommation maximale d'O2
- Gold Standard pour l'évaluation de la capacité fonctionnelle à l'exercice

- Différents protocoles

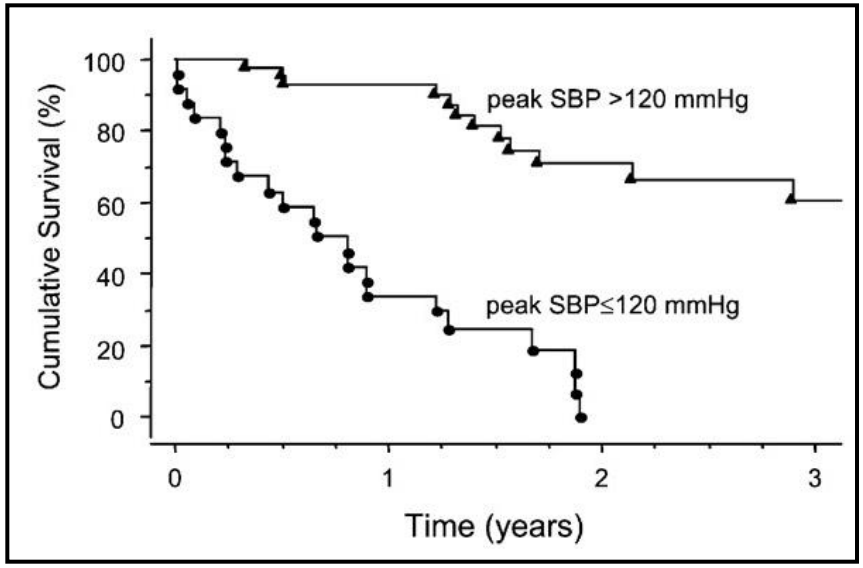


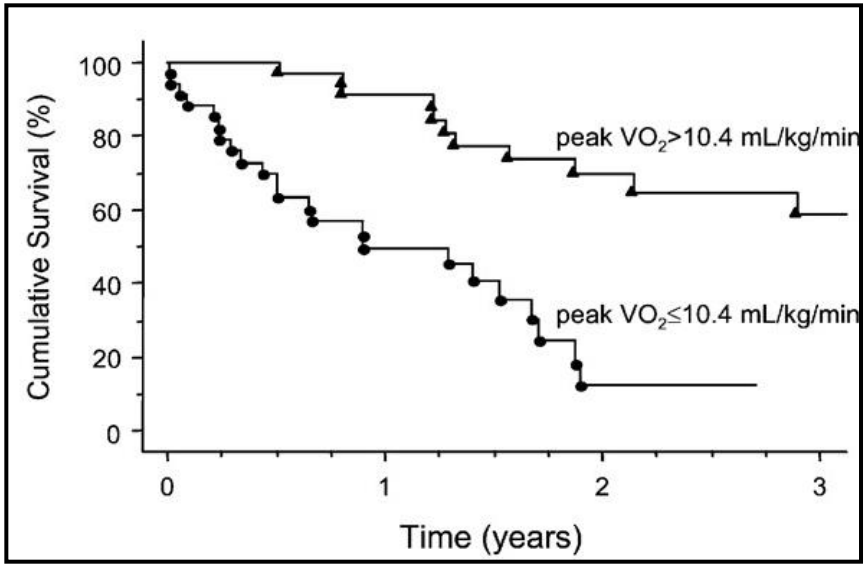
TM6’ et objectifs thérapeutiques dans l’HTAP

Determinants of prognosis[a] (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope[b]	Repeated syncope[c]
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO_2 >15ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO_2 slope <36	Peak VO_2 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO_2 slope 36–44.9	Peak VO_2 <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO_2 slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm^2 No pericardial effusion	RA area 18–26 cm^2 No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm^2 pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m^2 SvO_2 >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m^2 SvO_2 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m^2 SvO_2 <60%

Eur Heart J 2015, Eur Respir J, 2015

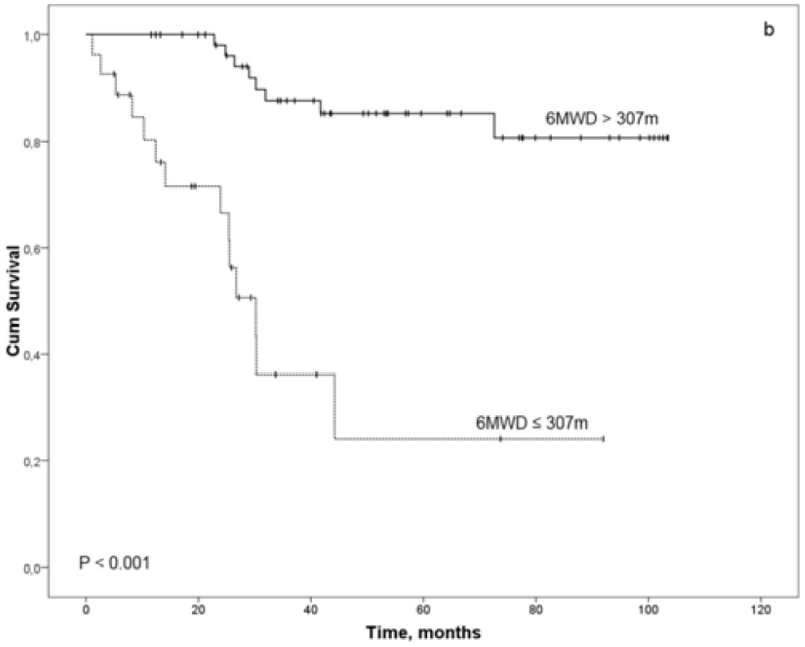
Impact pronostique



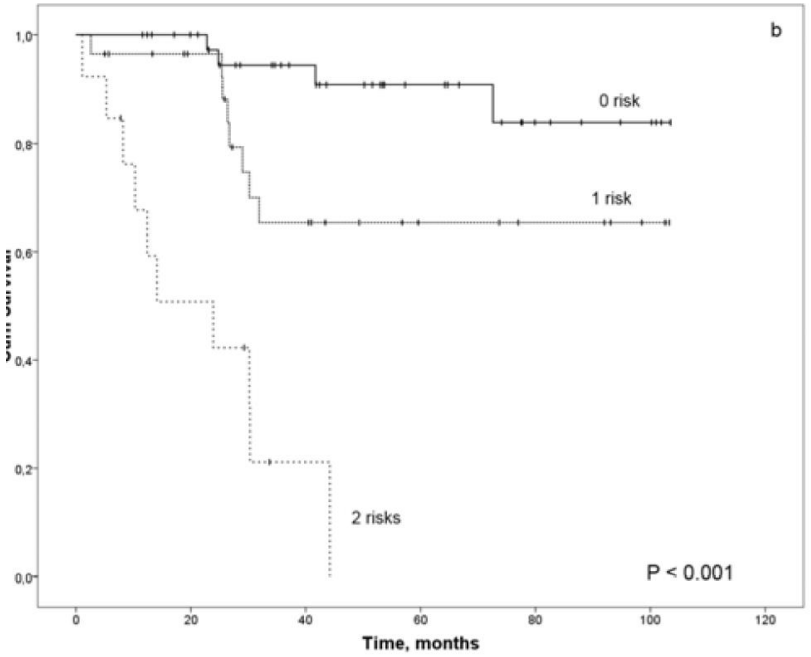


Wensel, circulation 2002

Impact pronostique



Kaplan–Meier cumulative survival curves for the 6-min walk distance (6MWD) in 85 patients with IPAH. Cut off value determined by ROC curve.



Kaplan–Meier cumulative survival curves for 0, 1 or 2 additional risks factors being a 6-min walk distance < and 307m IPAH and a ventilatory equivalent for carbon dioxide at the anaerobic threshold > 54 in IPAH in 85 patients with IPAH.

Debooeck et al. ERJ 2012

Suivi épreuves d'effort

	At baseline	Every 3–6 months[a]	Every 6–12 months[a]	3–6 months after changes in therapy[a]	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWD/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+[e]
ECHO	+		+	+	+
Basic lab[b]	+	+	+	+	+
Extended lab[c]	+		+		+
Blood gas analysis[d]	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+[f]	+[e]	+[e]

Eur Heart J 2015, Eur Respir J, 2015

Le cathétérisme cardiaque droit…

- est une méthode diagnostique **simple et fiable**
- est le **meilleur outil** d'évaluation hémodynamique
- est **indispensable** au diagnostique d'hypertension pulmonaire
- doit être complet et analysé avec **précaution**
- à l'effort pourrait fournir des éléments diagnostique, pronostique ou de réponse aux traitements

Les tests d’effort

- Outils d’évaluation pronostique
- Test de marche
  - facile à réaliser et reproductible
  - Mauvaise corrélation avec autres paramètres / impact pronostique du ΔPVR?
- Epreuve d’effort
- Cathétrisme cardiaque droit d’effort