



HAL
open science

Évaluation des sténoses intermédiaires de l’IVA : comparaison entre réserve coronaire non invasive, FFR et IFR

Dorothee Ardourel

► **To cite this version:**

Dorothee Ardourel. Évaluation des sténoses intermédiaires de l’IVA : comparaison entre réserve coronaire non invasive, FFR et IFR. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2015. dumas-01291351

HAL Id: dumas-01291351

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01291351>

Submitted on 21 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2015

N° 2015-102

THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

PAR

DOROTHÉE ARDOUREL

NÉE LE 13/04/1988 À MONT-SAINT-AIGNAN (76)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/09/2015.

ÉVALUATION DES STÉNOSES INTERMÉDIAIRES DE L'IVA :
COMPARAISON ENTRE RÉSERVE CORONAIRE NON INVASIVE,
FFR, ET IFR.

PRÉSIDENT DE JURY : Professeur REY

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur MEIMOUN

MEMBRES DU JURY :
Professeur HERMIDA
Professeur LEBORGNE
Docteur JARRY
Docteur SZYMANSKI

A mon maître et président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Luc REY
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cardiologie)
Service de Cardiologie et stimulations cardiaques
Pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Je garde de très bons souvenirs de mon passage dans votre service.

Un grand merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, et votre humanité.

J'ai pu apprécier vos connaissances et votre expérience en Rythmologie.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Jean-Sylvain HERMIDA
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cardiologie)
Chef du service de Rythmologie
Pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Un grand merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre aide précieuse dans la réalisation de mes travaux.

J'ai pu apprécier vos compétences en Rythmologie.

Soyez assuré de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cardiologie)

Responsable du service Unité de Soins intensifs de Cardiologie et Unité de Douleur
thoracique
Pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

J'ai pu apprécier vos compétences, votre disponibilité et votre gentillesse avec les patients.

Vous m'avez aussi enseigné le sens de la rigueur.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon maître,

Madame le Docteur Geneviève JARRY

Praticien hospitalier

(Cardiologie)

Service Unité de Soins intensifs de Cardiologie et Unité de Douleur thoracique

Pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

J'ai pu apprécier votre rigueur, votre exigence, et votre grande disponibilité.

Merci pour votre énergie et le partage de votre expérience.

Un exemple de professionnalisme.

Soyez assurée de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A mon maître,

Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI
Maître de Conférences Universitaires-Praticien Hospitalier
(Cardiologie)
Service de Cardiologie
Pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ta bienveillance et ta disponibilité en toutes circonstances, et ton œil expert en échocardiographie.

Merci aussi pour les moments passés ensemble, et ton accueil toujours chaleureux !

Sois assurée de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A mon maître et mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Patrick MEIMOUN
Praticien hospitalier
(Cardiologie)
Service de Cardiologie
Centre Hospitalier de Compiègne

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail,

J'ai eu la chance de travailler avec toi et de profiter de tes qualités humaines, de ton expérience, de tes compétences que tu partages avec tellement de plaisir, de simplicité, et de gentillesse. Mon stage à Compiègne est un concentré de bons souvenirs.

Merci aussi pour ta grande disponibilité, ton aide si précieuse et ton soutien.

Merci enfin pour la confiance que tu m'as accordée dans la présentation de ce travail à l'ESC.

Sois assuré de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

Parce que cette page est l'occasion de dire ce qu'on ne dit jamais ...

Je dédie cette thèse...

A mes parents et ma sœur. Pour leur amour et leur soutien depuis toujours, tout au long de mes études et dans mes choix personnels. C'est grâce à vous si je suis devenue ce que je suis aujourd'hui, je ne vous en remercierai jamais assez.

A ma mamie. J'aurais aimé que tu me voies aujourd'hui, mais comme tu chantes si bien « tu as la mémoire qui flanche » et c'était difficile que tu viennes. Je sais que tu aurais été très fière.

A Victor et Charles. Mes rayons de soleil !

A Nader. Pour ton amour et tout ce que tu m'apportes. Merci d'être là.

A Audrey. Ma meilleure amie, une amie extraordinaire ! Merci pour tout, tout simplement.

A Geneviève. Une amie précieuse et sincère. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Layal. Merci pour les pauses potins fous rires que nous reprenons dès novembre !

A mes co-internes et ceux devenus chefs, Alex, Vincent V, Shirley, Jamal, Florent, Paul, Xavier, Vincent C, Khalil, Bohbot, Vincent M, Christophe, Ariane, Khadija, Manel, Cédric, Quentin, Justine, Gagan Deep, Charles, Floriane.

A mes co-internes parisiennes pour ce semestre génial, Pauline Q, Agathe, Amel, Pauline G.

A Jérôme Clerc, pour ta gentillesse et ton aide dans cette thèse.

A Amel Mathiron, pour ta bienveillance et tout ce que tu m'as appris.

A Lucie Razafi, Elisabeth Bourges-Petit, et Bérangère. Je suis ravie de rejoindre l'équipe en novembre.

A Catherine Dubois. Merci pour ta gentillesse et ton attention durant ces quatre ans d'internat !

Merci aussi à Sophie, Sabine, Marie-Blanche, Anne et Sylvie.

A l'équipe médicale de Marie Lannelongue.

A toute l'équipe de Cardiologie A et d'USIC.

A Isa, Fanfan, Steph et Sylvie du laboratoire d'échographie cardiaque.

A toute l'équipe de Cardiopédiatrie.

A toute l'équipe de Cardiologie B.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	19
I) EXPLORATION CORONAIRE PAR ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE	20
Repérage de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) en ETT.	20
Comment mesurer la réserve coronaire en ETT ?	21
Evaluation d'une sténose coronaire intermédiaire.....	23
II) FFR : FRACTIONAL FLOW RESERVE	24
Principe et réalisation de la FFR.....	24
Intérêt de la technique	25
III) IFR : INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO	27
METHODES	29
RESULTATS	33
Caractéristiques de la population	33
Seuils et corrélations	33
Paramètres fonctionnels (FFR, CFR, et IFR) abaissés versus non abaissés	33
Discordances et concordances entre paramètres fonctionnels (CFR, FFR, IFR)	34
DISCUSSION	37
Valeurs seuils.	37
Paramètres influençant les différentes techniques.	37
Discordances des résultats.	38
Interprétation des résultats et implication clinique.....	39
Limites	40
CONCLUSION	41
ANNEXES	42
Tableau 1 : Caractéristiques des 78 patients avec CFR, FFR, et IFR	42
Tableau 2 : Vitesses de flux coronaire, CFR, et hémodynamique non invasive	43
Tableau 3 : Paramètres invasifs lors de l'angiographie coronaire.....	44
Figure 1 : histogrammes des FFR, CFR, et IFR	45
Figure 2 : Relation entre CFR et IFR.....	46
Figure 3 : Relation entre FFR et IFR	47
Figure 4 : Relation entre FFR et CFR.....	48
Figure 5 : courbe ROC de la CFR analysant sa sensibilité et sa spécificité	49
Figure 6 : courbe ROC de l'IFR analysant sa sensibilité et sa spécificité	50
Tableau 4 : proportion de patients avec FFR, CFR, et IFR abaissées et non abaissées.....	51

Tableau 5 : Discordances entre FFR-CFR, FFR-IFR, et CFR-IFR.....	52
Tableau 6 : Corrélations entre les paramètres physiologiques, et les données anatomiques de la sténose coronaire, l'âge, et la FEVG.....	53
Figure 7 : Génération d'une valeur de FFR basse par deux types de lésions différentes.	54
EXEMPLES DE PROCEDURES DE CFR NON INVASIVE, FFR, ET IFR CHEZ DEUX PATIENTS.....	55

INTRODUCTION

Connaître le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire intermédiaire (entre 50 et 70 %) est crucial pour prendre une décision de revascularisation, sachant qu'il y a une faible corrélation entre les tests d'ischémie et le degré de sténose dans cette situation où l'angiographie a de nombreuses limitations[1–6] et qu'il existe une discordance entre le degré de sténose et son retentissement fonctionnel.

La mesure de la FFR (pour *Fractional Flow Reserve*) est une méthode simple basée sur une mesure de pression trans-sténotique pendant une vasodilatation maximale (hyperémie), permettant ainsi de quantifier l'impact d'une lésion coronaire spécifique sur la perfusion distale. Elle est reconnue comme le gold-standard pour évaluer de manière invasive le retentissement fonctionnel d'une lésion coronaire grâce aux résultats positifs des études cliniques, notamment DEFER[7], FAME[6] et FAME 2[8] qui ont permis le développement de cette technique depuis quelques années.

La *mesure de la réserve du flux coronaire* (CFR) en échographie trans-thoracique (ETT) est une méthode non invasive pour l'évaluation des sténoses coronaires intermédiaires. La CFR est le rapport entre la vitesse maximale du flux coronaire sous vasodilatation maximale sur la vitesse au repos. La CFR est une évaluation globale de la circulation coronaire qui tient compte non seulement de l'artère épicaudique mais aussi de la capacité à recruter des artérioles et des capillaires en nombre et en qualité suffisants au niveau de la microcirculation et qui teste également indirectement la fonction endothéliale et l'interaction endothélium - cellule musculaire lisse [9].

L'IFR (*instantaneous wave-free ratio*) est un concept récent reposant sur l'identification d'une période diastolique du cycle cardiaque pendant laquelle les résistances vasculaires coronaires sont naturellement basses et constantes. Par conséquent, reprenant le principe de la FFR, le flux devenant proportionnel à la pression, l'IFR est calculé par le ratio entre la pression coronaire distale et la pression aortique proximale à la sténose pendant cette période diastolique particulière. Séduisante pour identifier les sténoses dont la FFR < 0,8 sans recours aux vasodilatateurs pharmacologiques[10], cette nouvelle technique a par la suite été controversée[11,12].

La FFR et la CFR ont fait l'objet d'une étude comparative préliminaire montrant qu'une CFR >2 prédit une lésion non significative définie par une FFR > 0.8 avec une bonne précision diagnostique[5].

En revanche, la comparaison entre les trois méthodes, à savoir FFR, IFR, et CFR, n'a fait l'objet d'aucune étude à ce jour.

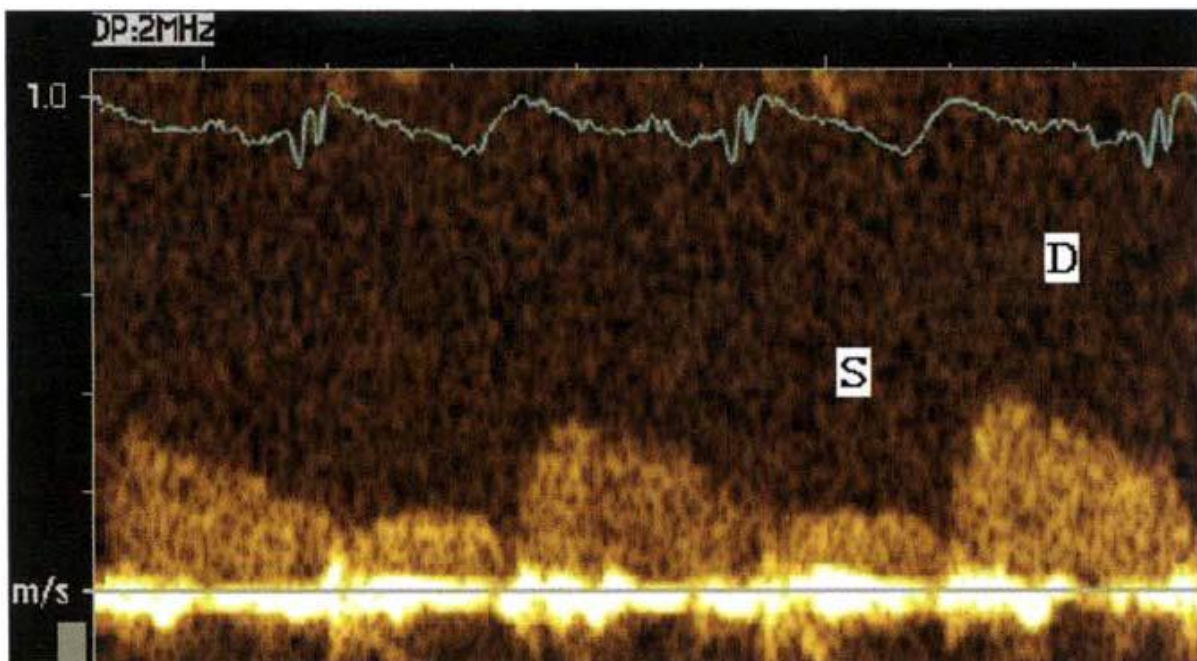
L'objectif de ce travail est alors de comparer et de montrer la fiabilité de la mesure de la réserve du flux coronaire (CFR) en ETT par rapport aux techniques invasives que sont FFR et IFR, chez les patients avec sténose intermédiaire de l'artère interventriculaire antérieure (IVA).

I) EXPLORATION CORONAIRE PAR ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE

Repérage de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) en ETT.

En pratique, sur un malade en décubitus latéral gauche on recherche la partie distale de l'IVA moyenne de la façon suivante : à partir d'une incidence parasternale gauche on glisse progressivement le capteur vers la pointe de manière à faire disparaître le ventricule droit et faire apparaître le mur interventriculaire antérieur. On se situe grossièrement sur une coupe à mi-chemin entre la parasternale gauche et l'apicale.

En inclinant un peu le capteur et en utilisant le doppler couleur avec des échelles de vitesse basses (en pratique échelles de vitesse réglées au départ à ± 12 cm/seconde) on repère ainsi l'IVA distale comme une structure tubulaire plus ou moins longue cheminant au niveau du mur interventriculaire antérieur, dont le flux est dirigé vers la pointe[13–15]. On place ensuite l'échantillonnage Doppler pulsé au niveau de l'artère préalablement repérée en doppler couleur. On obtient typiquement un flux biphasique à prédominance diastolique. Par ailleurs, comme l'IVA distale est une structure un peu oblique, il faut théoriquement avoir recours à l'angle correctif sur le doppler pulsé pour obtenir les vitesses du flux en valeur absolue, avec toutefois un angle correctif qui ne doit pas excéder 30 à 40° en pratique [13,15]. Néanmoins, on effectue très souvent des rapports de vitesse au même endroit, et on peut donc s'affranchir de l'angle correctif pour explorer l'IVA distale[16].

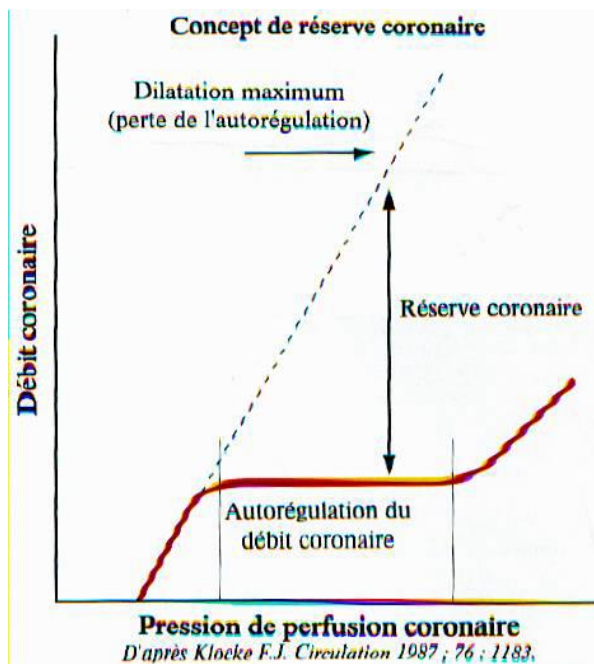


Exemple de flux coronaire en doppler pulsé, par ETT, biphasique à nette prédominance diastolique. S : composante systolique du flux. D : composante diastolique du flux.

Comment mesurer la réserve coronaire en ETT ?

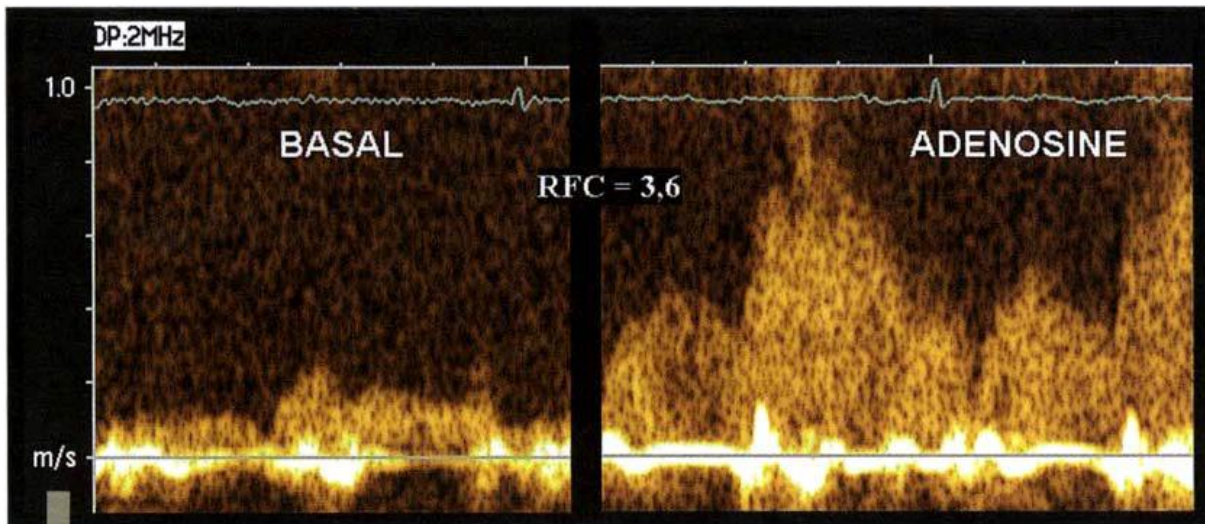
La réserve coronaire (valeur sans dimension) est, pour une pression de perfusion donnée, le rapport entre le débit coronaire maximal obtenu après administration d'un puissant vasodilatateur sur le débit au repos [17,18]. Le débit au repos est autorégulé pour une large gamme de pressions de perfusion et est proportionnel au métabolisme de base, tandis que le débit maximal varie de façon linéaire avec la pression de perfusion [19]. Autrement dit, à vasodilatation maximale, la courbe reliant le débit coronaire et la pression de perfusion devient une droite. La pente de cette droite est diminuée par la coronaropathie, par la tachycardie et par une augmentation de la contractilité ou de la pression télédiastolique du ventricule gauche; dans ces conditions, la réserve coronarienne est abaissée. Lors d'anémie, d'hypertrophie ventriculaire ou d'effet inotrope positif, la courbe d'autorégulation est déplacée vers le haut; dans ce cas, la réserve coronarienne est également diminuée [20].

Schématiquement, la réserve coronaire peut être altérée de deux manières : soit par augmentation des besoins métaboliques de base (anémie, hypertrophie, hypercontractilité...), soit par diminution de la capacité de réserve de vasodilatation maximale (sténose coronaire épicaudique, atteinte de la microcirculation). Les deux mécanismes peuvent souvent coexister chez un même patient.

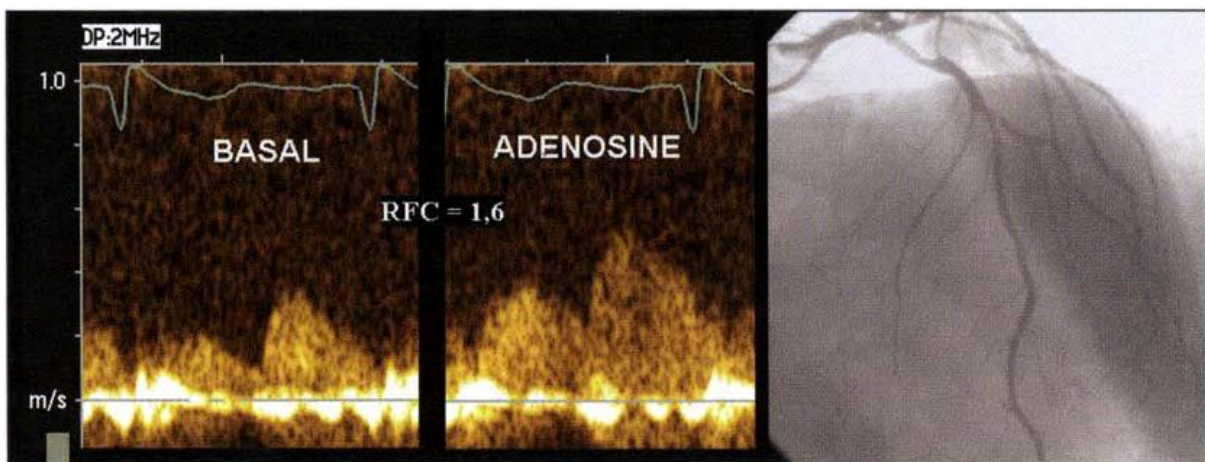


En pratique les agents vasodilatateurs utilisés pour explorer la réserve coronaire sont, soit le dipyridamole [15,21] soit l'adénosine [13,15,16]. Notre préférence va à l'adénosine, qui a une demi-vie courte (de l'ordre de 10 secondes) et est donc plus facile à manier avec des effets qui s'estompent rapidement [22]. À la dose utilisée pour la mesure de la réserve coronaire (0,14 mg/kg par minute sur 2 minutes) et à condition de respecter les rares contre-indications (asthme, bloc auriculoventriculaire des 2^e et 3^e degrés) il n'y a pas d'effets indésirables, hormis la blockpnée qui peut gêner la mesure du flux coronaire. Une surveillance hémodynamique (fréquence cardiaque et TA) et électrique (scope et ECG) s'impose tout de

même durant le test quel que soit l'agent vasodilatateur utilisé. Il est préconisé de stopper les dérivés xanthiques comme la théophylline 24 heures avant le test ainsi que le café ou le thé 12 heures avant, compte tenu des interactions possibles avec les récepteurs à l'adénosine[23]. Après avoir repéré l'IVA distale et positionné l'échantillonnage doppler pulsé à son niveau, on administre l'adénosine en IV sur deux minutes, sans bouger la position de la sonde et les réglages machines ajustés au préalable, et on enregistre en continu le flux coronaire en doppler pulsé, avant et durant toute la phase d'hyperémie. Les mesures sont ensuite effectuées en off line. La réserve du flux coronaire (RFC) est le rapport entre la vitesse maximale diastolique sous adénosine sur la vitesse maximale diastolique au repos (RFC par les vitesses max) ou le rapport entre la vitesse moyenne diastolique sous adénosine sur la vitesse moyenne diastolique au repos (RFC par les vitesses moyennes) [13–15,24–26]. Certains auteurs utilisent le rapport des vitesses moyennes systolodiastoliques[25]. Quoi qu'il en soit, en dehors de la phase aigüe d'infarctus, une RFC inférieure à 2 est considérée comme anormale.



Exemple de réserve coronaire normale (CFR=3.6) chez un patient suivi après angioplastie de l'IVA. A gauche, flux à l'état basal. A droite, flux sous adénosine.



Exemple de réserve coronaire abaissée chez un patient présentant une sténose de l'IVA proximale et moyenne. (CFR= 1.6) A gauche, flux à l'état basal. Au milieu, flux sous adénosine. A droite, coronarographie.

Nous parlons en ETT de réserve de vitesse de flux coronaire et non pas de débit. Le débit est le produit de la vitesse du flux par la surface de section de l'artère. L'adénosine agit essentiellement au niveau de la microcirculation coronaire et la surface de section de l'artère coronaire où est positionné l'échantillon doppler pulsé est peu ou pas modifiée durant la phase d'hyperémie, ce qui permet de s'affranchir de la mesure de la surface de section de l'artère dans les calculs [8]. Par ailleurs, la réserve coronaire est une évaluation globale qui tient compte non seulement de l'artère épicaudique mais aussi de la capacité de recruter des artérioles et des capillaires en nombre et en qualité suffisants au niveau de la microcirculation et qui teste également la fonction endothéliale et l'interaction endothélium — cellule musculaire lisse [27]. Ainsi, une RFC abaissée peut correspondre aussi bien à une sténose coronaire significative qu'à une atteinte de la microcirculation.

Evaluation d'une sténose coronaire intermédiaire

Le dépistage des sténoses coronaires significatives (> 70– 75 %) peut être effectué avec une bonne sensibilité et spécificité, par la mesure non invasive de la réserve coronaire par ETT. En effet, une RFC inférieure à 2 correspond à une sténose coronaire d'amont significative, responsable d'ischémie potentielle dans le territoire concerné. Cette valeur seuil de 2 pour la RFC semble être également valable chez des patients avec multiples facteurs de risque qui peuvent par eux-mêmes altérer la microcirculation et donc influencer la mesure de la réserve coronaire [28].

Connaître le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire intermédiaire (entre 50 et 70 %) est crucial pour prendre une décision de revascularisation, sachant qu'il y a une faible corrélation entre les tests d'ischémie et le degré de sténose dans cette situation où l'angiographie a de nombreuses limitations. La réserve coronaire a un grand intérêt dans ce contexte car elle décroît progressivement en fonction du degré de sténose (à partir de 40 %), alors que le flux coronaire de repos, autorégulé, est conservé jusqu'à un degré de sténose avancé (de l'ordre de 85 %). Ainsi, en cas de RFC > 2 par ETT la sténose est non significative[28].

II) FFR : FRACTIONAL FLOW RESERVE

La mesure de la FFR est une méthode simple pour évaluer de manière invasive le retentissement fonctionnel d'une lésion coronaire. En effet, l'angiographie seule est souvent imparfaite pour déterminer le caractère significatif d'une sténose coronaire. Si la problématique reste simple pour les sténoses minimales (< 40 %) ou très sévères (> 70 %), une catégorie importante de sténoses, dites intermédiaires (40-70 %), doivent bénéficier d'une évaluation fonctionnelle qui déterminera le bénéfice d'une revascularisation. La FFR permet de répondre à cette question dans la foulée de la coronarographie, alors que les tests non invasifs imposent une stratégie en deux temps.

La FFR est bien corrélée avec les tests fonctionnels d'ischémie habituels (épreuve d'effort, échographie de stress, scintigraphie). Les résultats positifs des études cliniques, notamment DEFER[7], FAME[6] et FAME 2[8] ont permis le développement de cette technique depuis quelques années, notamment pour l'atteinte coronaire pluritrunculaire. L'angioplastie guidée par FFR a donc fait son apparition dans les recommandations européennes de 2010 sur la revascularisation coronaire avec un niveau de recommandation de classe I. L'angioplastie guidée par la FFR est alors recommandée pour la détection de l'ischémie induite par une ou des lésions coronaires lorsqu'un test d'ischémie n'est pas disponible. (IA)

Principe et réalisation de la FFR

La FFR ne mesure pas un degré de sténose, mais le rapport du flux réel sur le flux attendu dans un segment coronaire. Son principe est simple, il est basé sur une mesure de pression trans-sténotique pendant une vasodilatation maximale (hyperémie), permettant ainsi de quantifier l'impact d'une lésion coronaire spécifique sur la perfusion distale (figure 1). En effet, pendant la vasodilatation maximale (hyperémie), le ratio débit distal/débit proximal peut être ramené à un ratio de pression car la valeur de la résistance dans le système tend vers la valeur qu'elle aurait si le vaisseau n'était pas sténosé : la loi d'Ohm ($P_a = Q_C \times R$) implique alors que le flux devient proportionnel à la pression.

La FFR est alors calculée par le ratio entre la pression artérielle coronaire moyenne distale et la pression moyenne en amont de la sténose, en pratique au niveau de l'aorte.

La mesure de pression est obtenue à l'aide d'un guide métallique de 0,014 inches (0,356 mm) de type guide d'angioplastie muni d'un capteur de pression localisé à 30 mm de l'extrémité distale du guide. L'introduction du guide doit être précédée de l'utilisation de dérivés nitrés et d'anticoagulant comme lors de la réalisation d'une angioplastie. D'ailleurs, en cas de lésion coronaire jugée significative, ce guide peut être utilisé pour l'angioplastie. Le guide devra être calibré avant d'être introduit dans le cathéter, puis les pressions du guide et du cathéter seront égalisées au moment où le capteur de pression se trouve à l'extrémité distale du guiding (les pressions aortiques étant prises au même niveau). L'étape suivante consistera alors à avancer le guide dans la coronaire pour en positionner l'extrémité au-delà de la lésion que l'on souhaite évaluer ; on pourra alors mesurer la FFR après induction de l'hyperémie.

La vasodilatation maximale sera obtenue après vasodilatation de la circulation coronaire épicaudique par des dérivés nitrés, puis de la microcirculation (vaisseaux de résistance) par l'injection d'adénosine. L'usage de l'adénosine se fait par voie intraveineuse (140 µg/ kg/min par voir IV de préférence sur une voie centrale) ou intracoronaire (injection intracoronaire de 50 à 100 µg, voire plus, en bolus rapide).

Le résultat de la FFR est quantitatif, correspondant au ratio débit distal/débit proximal. La valeur normale de ce ratio est de 1. Lorsque ce ratio est < 0,8, ce qui reflète une diminution de pression de 20 % en aval de la sténose, la lésion est jugée fonctionnellement significative. Lorsque ce ratio est ≥ à 0,8, la lésion est jugée non significative. Il est important de réaliser la mesure au minimum deux fois pour vérifier la reproductibilité et valider le résultat et de produire une vasodilatation maximale (illustration 1)

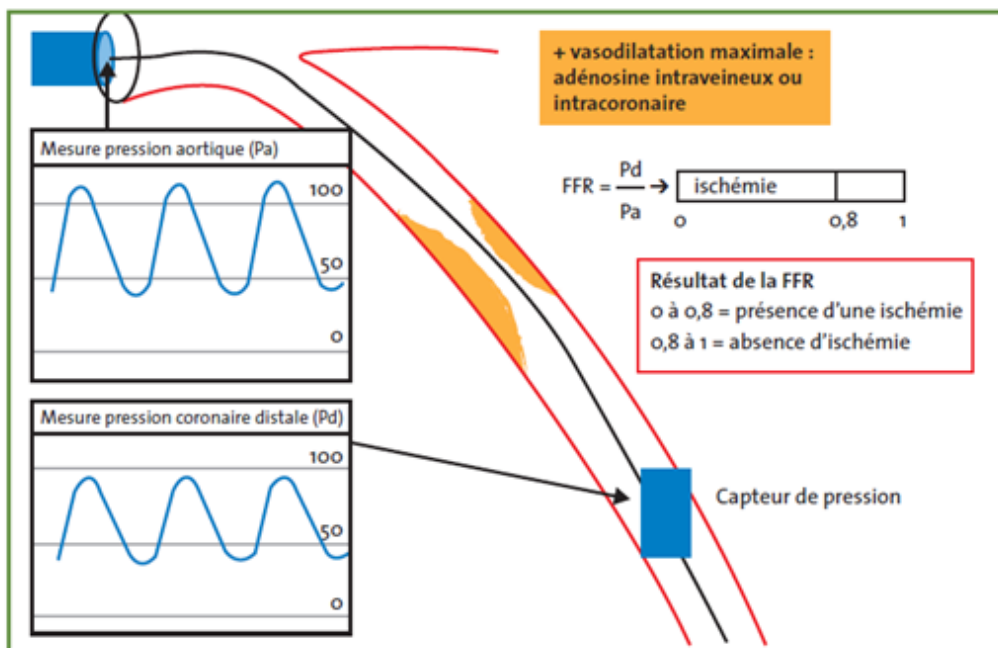


Illustration 1 : Principe de la FFR

Intérêt de la technique

Les lésions coronaires intermédiaires sont très fréquentes dans la pathologie coronaire et l'évaluation de ces lésions est un problème en cardiologie interventionnelle. L'analyse angiographique des lésions coronaires se heurte à des nombreuses difficultés (excentricité des lésions coronaires, variabilité interobservateur, athérome diffus). Les évaluations fonctionnelles classiques ne sont pas toujours réalisées avant l'angiographie et restent imparfaites ou impossibles à réaliser chez de nombreux patients. Elles imposent de plus une stratégie en deux temps si une revascularisation est décidée, ce qui est pénalisant pour le malade, et impacte le coût de la prise en charge. C'est dans ce contexte que l'évaluation

immédiate pendant l'examen du caractère hémodynamiquement significatif d'une lésion coronaire semble être un outil intéressant.

L'étude DEFER[7] a montré le bon pronostic des patients ayant une FFR > 0,75 chez qui l'angioplastie n'était pas réalisée. Dans cette étude réalisée chez des coronariens stables (n = 325), après 5 ans de suivi, le taux de décès ou d'infarctus des patients ayant une FFR > 0,75 (n = 90) et traités médicalement (sans angioplastie) était inférieur à 1 % par an. Depuis cette étude, il est clairement admis que les patients porteurs de lésions avec FFR > 0,75-0,80 ne devaient pas être dilatés [6]. Une question devait encore être étudiée, le caractère suffisant d'une FFR < 0,80 pour justifier d'une angioplastie.

L'étude FAME 2 devait répondre à cette question en randomisant des patients avec FFR < 0,80 entre angioplastie et traitement médical. Cette étude a été stoppée prématurément au vu des résultats montrant que le taux d'événements était plus important chez les patients sous traitement médical avec un taux plus élevé de revascularisation urgente, mais sans différence significative en termes de mortalité et d'infarctus du myocarde [8]. Cette étude montrait également à nouveau l'excellent pronostic des patients avec lésions jugées non significatives (FFR \geq 0,80) traités médicalement.

III) IFR : INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO

L'IFR est un concept récent reposant sur l'hypothèse suivante : le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire peut s'effectuer sans l'aide d'adénosine. En effet, une période précise du cycle cardiaque, en diastole, au cours de laquelle les résistances vasculaires coronaires sont naturellement basses et constantes, a pu être mise en évidence [10]. Par conséquent, la loi d'Ohm implique que le flux devenant proportionnel à la pression, l'IFR est calculé par le ratio entre la pression artérielle coronaire moyenne distale et la pression artérielle aortique moyenne proximale à la sténose, pendant cette période, à l'état basal. (Illustration 2)

Cette période du cycle cardiaque est diastolique, débutant 112 ± 26 ms après le début de la diastole, et d'une durée de 354 ± 78 ms [10]

Ainsi, l'étude ADVISE[10] a pu montrer que l'IFR est une technique comparable à la FFR, qui, sans avoir recours aux agents vasodilatateurs, permet l'évaluation fonctionnelle des sténoses coronaires intermédiaires.

Dans les suites, ADVISE II [29], étude prospective, multicentrique, a mis en évidence qu'une lésion dont l'IFR est inférieure ou égale à 0.85 doit bénéficier d'une angioplastie (Valeur prédictive positive = 92.98%, sensibilité = 90.7%). Au contraire, une lésion dont l'IFR est supérieure ou égale à 0.94 ne doit pas bénéficier d'une angioplastie (valeur prédictive négative = 94.87%, spécificité = 96.2%). Pour les IFR comprises entre 0.86 et 0.93, une FFR doit être réalisée. Ainsi, l'IFR permet une classification correcte des lésions dans 94% des cas. (Illustration 3)

Les modalités de réalisation de l'IFR sont semblables à celle de la FFR, hormis le fait que le cathétériseur n'utilise pas d'agent hyperémiant (adénosine), mais les propriétés du cycle cardiaque.

Cette technique a ensuite fait l'objet de controverses, notamment dans l'étude multicentrique de Colin Berry et al [11] qui conclut que l'IFR n'est pas indépendante de l'hyperémie, est peu corrélée à la FFR, et ne peut être recommandée comme technique de choix dans les décisions de revascularisation des sténoses coronaires.

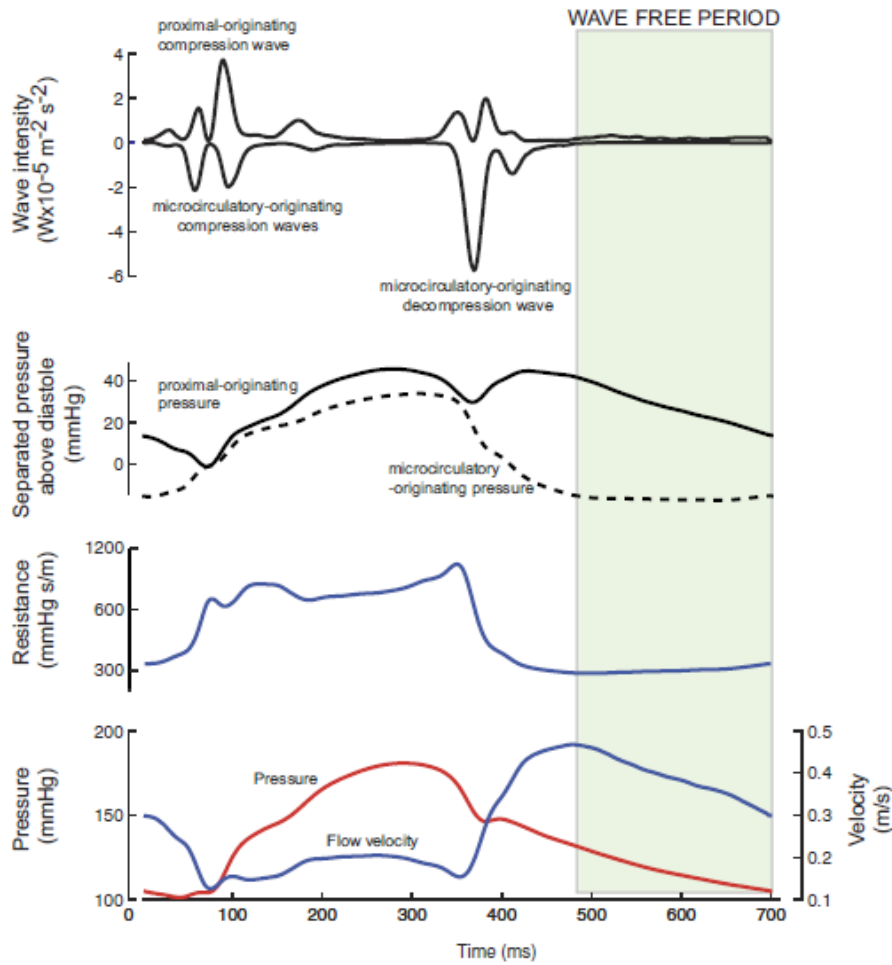


Illustration 2 : identification d'une période du cycle cardiaque durant laquelle les résistances sont naturellement constantes et négligeables.

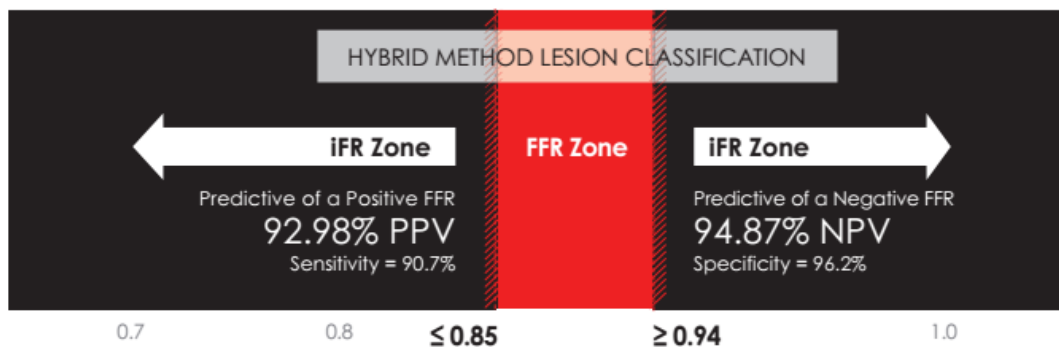


Illustration 3 : résultats de l'étude ADVISE II

METHODES

78 patients consécutifs ont été inclus de façon prospective, dans notre centre, pour réalisation d'une coronarographie diagnostique. Celle-ci a été réalisée pour les raisons suivantes : angor stable avec test d'ischémie positif, ischémie silencieuse, bilan pré-opératoire de valvulopathie, bilan de cardiomyopathie. La mise en évidence d'une sténose intermédiaire de l'IVA (40-70%) nécessitant d'évaluer son retentissement fonctionnel a été le critère de sélection des patients. Tous ont bénéficié de la réalisation d'une CFR non-invasive, d'une FFR et d'une IFR afin d'évaluer le retentissement fonctionnel de cette sténose pour laquelle les tests ischémiques non invasifs n'avaient pas été réalisés, ou s'étaient révélés non contributifs.

La CFR, la FFR et l'IFR ont été réalisées le même jour pour la plupart des patients, et au plus tard dans la même semaine pour raisons logistiques chez quelques patients. Le cardiologue réalisant la CFR n'était pas au courant du résultat de la FFR et de l'IFR et vice-versa, et les tests n'ont pas toujours été réalisés dans le même ordre.

Les patients ont été inclus s'ils présentaient une maladie coronaire stable, et une situation hémodynamique stable au moment de la CFR. Les patients admis pour syndrome coronarien aigu avec l'IVA pour artère coupable, atteints d'une valvulopathie sévère, en choc cardiogénique, ou présentant une contre-indication à l'adénosine ont été exclus de ce travail. Les patients à 15 jours d'un succès de revascularisation dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu mettant en cause une autre coronaire que l'IVA, ont pu être inclus dans cette étude.

Durant les différentes procédures, les traitements à visée cardiologique n'ont pas été interrompus. Les consentements éclairés ont été obtenus chez tous les patients.

L'angiographie coronaire a été réalisée selon la procédure standard, sous anesthésie locale, par voie radiale ou fémorale. Le coronarographe a ainsi évalué la sévérité des lésions coronaires, réalisant de multiples incidences afin de mieux visualiser l'artère.

La FFR a été obtenue à l'aide d'un guide métallique de 0,014 inches (0,356 mm) de type guide d'angioplastie (VERRATA PRESSURE GUIDE WIRE 10185 Volcano). L'introduction du guide a été précédée de l'utilisation de nitrés et d'anticoagulant. Le guide a été calibré avant d'être introduit dans le cathéter, puis avancé dans la coronaire afin de positionner l'extrémité munie du capteur de pression 3 cm en aval de la lésion à évaluer. La pression aortique et la pression artérielle coronaire distale ont été mesurées à l'état basal puis après injection d'adénosine (150ug). Comme expliqué précédemment, la FFR correspond au ratio Pd/Pa pendant une vasodilatation maximale (hyperémie). Lorsque ce ratio était $< 0,8$, reflétant une diminution de pression de 20 % en aval de la sténose, la lésion était jugée fonctionnellement significative. La fréquence cardiaque, la

pression aortique et la pression coronaire distale ont été enregistrées tout au long de la procédure. La valeur de FFR résulte de la moyenne des valeurs sur 3 cycles cardiaques.

L'*IFR* a été définie comme le ratio entre la pression coronaire moyenne distale et la pression aortique moyenne proximale à la sténose, en diastole lorsque les résistances sont naturellement basses et constantes, à l'état basal. Obtenue à l'aide du même guide métallique utilisé pour la réalisation de la FFR, celui-ci était calibré, introduit dans le cathéter, puis avancé dans la coronaire afin de positionner l'extrémité munie du capteur de pression 3 cm en aval de la lésion à évaluer. Les mesures rapportées ont été la moyenne de 3 cycles cardiaques.

La mesure de la CFR par doppler transthoracique a été effectuée à l'aide d'adénosine intra veineuse sur 2 min (140 µg/kg/min), selon la technique décrite plus haut, à l'aide d'un échographe disponible dans le commerce (Vivid E9, General Electrics), à l'aide d'une sonde M5S. L'artère coronaire a été repérée par doppler couleur, en utilisant des échelles de vitesses basses, en pratique de 12 à 19 cm/s. La CFR était définie comme le rapport entre le pic de vitesse diastolique sous adénosine sur la vitesse diastolique au repos. Les mesures retenues ont été la moyenne de 3 cycles cardiaques. Une surveillance hémodynamique et électrique a été réalisée durant tout le test. Une CFR inférieure à 2 était considérée comme anormale.

Au décours du même examen, la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche par la méthode de Simpson biplan, la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche [définie par une masse VG augmentée (≥ 95 g/m² chez la femme, ≥ 105 g/m² chez l'homme), ou une épaisseur de parois VG anormalement élevée (≥ 12 mm)], l'évaluation des pressions de remplissage du ventricule gauche, à l'aide d'une analyse multiparamétrique incluant la mesure du rapport E/e', la recherche d'une valvulopathie significative (sténose valvulaire ou régurgitation au moins modérée) et l'évaluation des pressions pulmonaires (Une HTAP a été définie par une valeur de PAPS > 35 mmHg) ont été réalisées par échocardiographie standard. En effet, comme vu précédemment, ces paramètres sont susceptibles de modifier les valeurs de CFR.

Statistiques

Les variables ont été exprimées sous forme de moyenne (\pm DS), médianes (25^{ème}-75^{ème} percentiles), et pourcentages selon les cas. Le test de Kolmogorov Smirnov a été effectué pour tester la normalité d'une variable. Afin de comparer les variables à l'état basal et lors de l'hyperémie, les tests t de student non pairés et pairés, pour les variables de distribution normale, et les tests non paramétriques de Mann-Whitney et Wilcoxon pour les variables de distribution non normale ont été utilisées selon les variables testées. Le test de Khi ² ou le test exact de Fisher, ont été utilisés pour tester les variables catégoriques. L'analyse par

courbe de ROC a été effectuée pour déterminer les meilleurs seuils de CFR et IFR pour identifier une FFR anormale < 0.8 . Enfin, la corrélation entre CFR, IFR, FFR, a été effectuée par la méthode de régression linéaire et non linéaire et la meilleure corrélation a été retenue. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Medcalc pour Windows version 14.12.0 (Medcalc Software Mariakerke, Belgium).

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients étudiés sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 67 ± 11 ans, 18% des patients étaient des femmes. La coronarographie était réalisée devant une ischémie silencieuse chez 30 patients (38%), un angor chez 28 patients (36%), un syndrome coronarien aigu ST- troponine + chez 9 patients (12%).

Les paramètres échocardiographiques apparaissent dans **le tableau 1**.

Seuils et corrélations

Les différents examens réalisés, à savoir CFR, FFR, et IFR ont été bien tolérés et n'ont été suivis d'aucune complication per ni post procédure.

Les vitesses de flux coronaire, CFR, et hémodynamique non invasive sont résumées dans **le tableau 2**, les paramètres invasifs lors de l'angiographie coronaire dans le **tableau 3**. Le pourcentage moyen de sténose de l'IVA était 50 ± 10 %. 59 sténoses (76%) siégeaient sur l'IVA moyenne. La CFR moyenne était 2.4 ± 0.6 , la FFR moyenne 0.80 ± 0.09 . L'IFR moyenne était 0.88 ± 0.07 . Les histogrammes des FFR, CFR, et IFR apparaissent dans la **figure 1**.

Il existait une corrélation significative entre CFR et IFR ($r=0.5$, $p<0.001$, **Figure 2**), entre FFR et IFR ($r=0.58$, $p<0.001$, **Figure 3**). La corrélation la plus forte était mise en évidence entre CFR et FFR ($r=0.7$, $p<0.001$, **Figure 4**)

Grace à l'analyse des courbes ROC, un seuil de CFR < 1.95 (Se = 83%, Sp = 88.5%, AUC = 0.91, $p<0.001$, **Figure 5**) et un seuil d'IFR < 0.86 (Se = 63%, Sp = 79%, AUC = 0.77, $p<0.001$, **Figure 6**) permettaient d'identifier les lésions significatives définies par une FFR < 0.8 .

Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 78% et 92% pour la CFR, 59% et 81% pour l'IFR.

Paramètres fonctionnels (FFR, CFR, et IFR) abaissés versus non abaissés

Les données démographiques (à une exception près), les facteurs de risque vasculaires, ainsi que les variables hémodynamiques, et échographiques n'étaient pas différents selon que les paramètres fonctionnels étaient abaissés ou non abaissés (tous, $p = \text{NS}$). Concernant les données anatomiques coronaires, très peu de variables étaient associées à une atteinte fonctionnelle (voir infra).

1. FFR basse

La proportion de 32% de patients avec FFR abaissée (< 0.8), trouvée dans ce travail, est en rapport avec la proportion de sténoses fonctionnellement significatives constatées dans l'étude FAME pour les sténoses intermédiaires[6]. De façon non surprenante ces patients avec FFR basse, par comparaison aux patients avec FFR > 0.8 , étaient caractérisés par une CFR et une IFR plus basses (tous, $p < 0.001$) (voir **Tableau 4**), mais aussi par des lésions coronaires anatomiques plus souvent tritronculaires (40% vs. 15%, $p < 0.01$), moins souvent monotronculaires (20% vs. 49%, $p < 0.01$), et étaient moins souvent de sexe féminin (4% vs. 25%, $p < 0.01$). Enfin, ils avaient une réserve de vasodilatation réduite (vitesse de flux coronaire sous adénosine 56 ± 20 vs. 69 ± 24 cms/s, $p < 0.01$), tandis que leur flux coronaire basal était un peu plus élevé (31 ± 12 vs. 27 ± 9 cms/s, $p = 0.07$).

2. IFR basse (< 0.86)

Près de 30 % des patients avaient une IFR basse. Par comparaison aux patients avec IFR non abaissée, ils étaient caractérisés par une FFR et une CFR plus basses et étaient plus souvent tritronculaires (39% vs. 16%, $p = 0.05$), et moins souvent monotronculaires (17% vs. 49%, $p = 0.02$). Enfin, leur réserve de vasodilatation était réduite à l'instar des patients avec FFR basse.

3. CFR basse (< 2)

35% des patients avaient une CFR basse dans ce travail. Par rapport aux patients avec CFR non abaissée, ils se caractérisaient par une FFR et une IFR plus basses (tous, $p < 0.001$), un diamètre de lésion plus petit (1.3 ± 0.4 vs. 1.6 ± 0.4 , $p < 0.01$), un flux coronaire basal plus élevé (32 ± 11 vs. 26 ± 9 cms/s, $p = 0.02$), et une réserve de vasodilatation réduite (54 ± 18 vs. 71 ± 24 cms/s, $p < 0.01$). Enfin, ils étaient plus souvent tritronculaires (37% vs. 16%, $p = 0.06$).

Discordances et concordances entre paramètres fonctionnels (CFR, FFR, IFR)

Parmi les 25 patients (32%) avec une FFR < 0.8 : 20 patients (80%) avaient une CFR < 2 , et 15 patients (60%) avaient une IFR < 0.86 . Pour les 53 patients (68%) avec FFR non significative, 6 patients (11%) présentaient des résultats discordants de CFR et 8 patients (15%) des résultats discordants d'IFR.

Parmi les 27 patients (35%) avec une CFR < 2 : 21 patients (78%) avaient une FFR < 0.8 , et 16 patients (59%) avaient une IFR < 0.86 . Pour les 51 patients (65%) avec CFR non abaissée, 4 patients (8%) présentaient des résultats discordants de FFR et 7 patients (14%) des résultats discordants d'IFR.

Parmi les 23 patients (29%) avec une IFR < 0.86 : 15 patients (65%) avaient une FFR < 0.8 , et 16 patients (70%) avaient une CFR < 2 . Pour les 55 patients (71%) avec IFR non significative, 10 patients (18%) présentaient des résultats discordants de FFR et 11 patients (20%) des résultats discordants de CFR. (**tableau 4**)

Le **tableau 5** indique les concordances et discordances entre les différents paramètres comparés 2 à 2. Les données démographiques, les facteurs de risque, les variables hémodynamiques, anatomiques, et échographiques ne permettaient pas de distinguer les discordants des concordants dans chacun des sous-groupes (tous, $p = \text{NS}$). Globalement, la précision diagnostique de chacun des tests pour prédire une FFR basse était bonne, et la CFR avait la valeur diagnostique la plus élevée (87%), et même comparée à l'IFR la précision diagnostique de la CFR était intéressante (81%). 50% des patients (5/10) qui avaient une discordance CFR-FFR avaient également une discordance CFR-IFR et IFR-FFR, et 56% des patients (10/18) qui avaient une discordance IFR-FFR avaient également une discordance IFR-CFR et CFR-FFR. Enfin, 55% des patients (10/18) avec discordance CFR-IFR avaient également une discordance IFR-FFR et 28% (5/18) une discordance CFR-FFR. Inversement, en cas de concordance entre les tests pris 2 à 2 les discordances étaient rares vis à vis des autres paires : en cas de concordance CFR-IFR, 13% de discordance IFR-FFR, 8% de discordance CFR-FFR ; en cas de concordance CFR-FFR, 19% de discordance IFR-FFR, 14% de discordance CFR-IFR ; enfin, en cas de concordance IFR-FFR, très peu de discordance CFR-IFR et CFR-FFR (8%).

Parmi les données anatomiques caractérisant la sténose de l'IVA (degré, longueur, et diamètre de sténose), on observait une corrélation lâche et pas toujours significative vis-à-vis des paramètres physiologiques étudiés, FFR, IFR, CFR (voir **Tableau 6**), confirmant ainsi une notion déjà connue : les caractères anatomiques de la sténose fournis par les données angiographiques ne sont que de mauvais prédicteurs du retentissement physiologique de cette sténose. Par ailleurs, parmi les données démographiques, les facteurs de risque, et les données fournies par l'échocardiographie-Doppler, peu de paramètres étaient corrélés significativement (et faiblement) aux paramètres physiologiques : l'âge négativement avec la CFR, la FEVG positivement avec les 3 paramètres, le sexe avec la FFR (0.84 ± 0.05 pour les femmes et 0.79 ± 0.09 pour les hommes, $p < 0.01$), et l'HTA avec la CFR (2.2 ± 0.5 versus 2.5 ± 0.7 en l'absence d'HTA, $p = 0.06$), et avec la FFR (0.79 ± 0.09 versus 0.82 ± 0.08 en l'absence d'HTA, $p = 0.06$). Enfin, le caractère mono ou pluri tronculaire des lésions coronaires était associé significativement à l'IFR (mono, bi, tritronculaire, $p < 0.01$ avec le test de Kruskal Wallis).

DISCUSSION

Ce travail a permis de comparer la CFR non invasive, l'IFR et la FFR dans l'évaluation des sténoses intermédiaires de l'IVA, alors qu'aucune étude à ce jour n'avait confronté les trois techniques.

Les travaux dans l'évaluation des sténoses intermédiaires sont peu nombreux :

L'étude de Meimoun et al [5] en 2011 comparait la CFR non invasive et la FFR dans les lésions intermédiaires de l'IVA et montrait qu'une CFR >2 pouvait prédire en une lésion non significative définie par une FFR >0.8, utilisant alors une technique non invasive et réalisable en pratique courante au lit du malade.

L'étude de Petraco et al [30] en 2014 a comparé la réserve coronaire invasive, l'IFR et la FFR dans l'évaluation fonctionnelle des sténoses intermédiaires et a montré qu'il existait une forte corrélation entre CFR invasive et IFR, et a suggéré l'utilité de l'IFR dans l'évaluation pronostique de la maladie coronaire.

Cependant, notre objectif était d'évaluer l'intérêt d'une technique non invasive telle que la CFR par échocardiographie trans-thoracique, réalisable en pratique courante, à faible coût, non irradiante, et de s'affranchir des complications d'une méthode invasive.

Valeurs seuils.

Dans notre étude, un seuil de CFR < 1.95 et un seuil d' IFR < 0.86 permettaient d'identifier les lésions significatives basées sur une FFR < 0.8. Ces seuils sont quasi identiques à ceux de la littérature[28,29] où le seuil significativité de CFR était inférieur à 2 et d'IFR est inférieur à 0.85. Ces résultats confirment la validité de notre étude.

Paramètres influençant les différentes techniques.

La FFR, gold standard dans l'évaluation des lésions intermédiaires, présente plusieurs avantages : elle est spécifique des lésions épicaudiques, a une résolution spatiale importante, et elle n'est théoriquement pas influencée par les paramètres hémodynamiques. De plus, elle est très reproductible. [6,7]

L'IFR a une reproductibilité comparable à la FFR[11]. Cette technique a fait l'objet de controverses, étant jugée comparable à la FFR sans recours à l'adénosine dans ADVISE[10] et CLARIFY[31], et au contraire peu corrélée à la FFR dans VERIFY[11] puisque dépendante de l'hyperémie, remettant en cause sa définition. VERIFY a aussi montré que l'IFR n'était pas une technique assez précise et que le recours à l'adénosine était toujours indispensable afin d'identifier les lésions significatives.

La CFR dépend d'un certain nombre de paramètres hémodynamiques et est une évaluation globale qui tient compte de l'artère épicaudique mais aussi de la micro circulation. Le débit au repos est dépendant de nombreux facteurs tels que l'âge, la masse ventriculaire gauche, la

fonction diastolique, les conditions de charge. Le débit maximal varie de façon linéaire avec la pression de perfusion et est dépendant des résistances vasculaires coronaires totales[32,33]. Ainsi, il est donc important de prendre en compte tous ces facteurs dans l'interprétation d'une valeur de CFR.

Discordances des résultats.

La FFR est basée sur une mesure de pression trans-sténotique pendant une vasodilatation maximale, et indépendante des conditions hémodynamiques ou des anomalies de microcirculation.

La réserve coronaire est, pour une pression de perfusion donnée, le rapport entre le débit coronaire maximal obtenu après administration d'un puissant vasodilatateur sur le débit au repos.

Or il existe une relation curvilinéaire entre le gradient de pression trans-sténotique et le flux coronaire. Il est donc important de tenir compte de chacun de ces paramètres dans l'interprétation des résultats.

En effet, dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence des patients chez qui les résultats étaient discordants entre les différentes techniques.

Le premier cas de figure concerne les patients chez qui la CFR est inférieure à 2 et la FFR supérieure à 0.8. Il peut être expliqué par l'atteinte de la microcirculation. Cette situation concerne peu de patients dans notre étude (n=6). Une autre possibilité est que l'hyperémie induite durant la mesure de FFR est insuffisante, ce qui est peu probable compte tenu des doses utilisées d'adénosine.

Le second cas de figure concerne les patients chez qui la CFR est supérieure à 2 et la FFR inférieure à 0.8. Il faut se souvenir de la relation entre le gradient de pression trans-sténotique et le débit coronaire : il s'agit d'une relation curvilinéaire faisant varier les valeurs de CFR et de FFR dans des directions opposées lorsque le flux coronaire se majore, et ce d'autant plus que la lésion est significative[34,35]. Ainsi, une majoration du flux coronaire induira une valeur élevée de CFR, et une variation importante du gradient de pression donc une valeur de FFR basse. Cette situation peut se rencontrer en cas de sténose courte isolée. **(Figure 7)** Les limites de la CFR non-invasive sont également à rappeler pour essayer d'expliquer cette discordance. La possibilité d'interroger l'IVA en amont de la sténose est réduite car les sténoses de l'IVA distale étaient un critère d'exclusion, et une attention particulière a été prise pour mesurer la CFR au niveau de l'IVA distale, en aval de la sténose. La possibilité d'interroger une grosse branche diagonale indemne de sténose, qui chemine parallèlement à l'IVA sténosée est une situation rare mais possible et la visualisation de branches septales au Doppler couleur permet de distinguer l'IVA sans ambiguïté. Toutes ces remarques ne doivent pas faire oublier que ce type de discordance ne concerne seulement que 4 patients dans notre étude.

D'autre part, la réalisation de la FFR et de la CFR repose sur l'induction d'une hyperémie maximale par adénosine[36]. Or, la réponse à l'adénosine présente une grande variabilité interindividuelle et ce d'autant plus dans les artères coronaires qui sont le siège de sténoses[31,34,37]. Ces propriétés peuvent expliquer alors certaines discordances de résultats entre l'IFR (technique non adénosine-dépendante) et les techniques adénosine-dépendantes que sont FFR et CFR. L'étude récente de Sukhjinder[38] décrivait également 7 profils différents de réponse à l'adénosine responsables de résultats variables de FFR selon les sujets. Il est par conséquent important de mesurer la FFR lorsque l'hyperémie est stable, autrement dit lorsque la Pa moyenne est en plateau après les modifications initiales survenant après l'initiation de l'adénosine, en retenant la valeur minimum de Pd/Pa à ce moment-là.

Aussi, l'IFR reste une technique nouvelle en cours d'évaluation, et pour laquelle l'étude VERIFY a remis en cause tous les principes sur lesquels elle repose. En effet, Colin Berry rappelle que les modèles expérimentaux ont tous montré que ni le débit ni le gradient de pression ne peuvent au repos déterminer la significativité d'une lésion sans recours à l'adénosine. Il montre également que les résistances au repos durant la « wave free period » sont significativement plus élevées que les résistances en phase hyperémique sur tout le cycle cardiaque, et que l'adénosine n'a pas qu'une action isolée sur la systole mais agit bien aussi sur la diastole. Ainsi, nos discordances entre IFR et CFR/FFR (techniques adénosine dépendantes) peuvent également s'expliquer par les arguments ci-dessus.

Les limites méthodologiques inhérentes à toute technique, à fortiori nouvelle, sont également une cause potentielle d'erreur et de discordance. N'oublions pas que l'IFR se mesure à un moment précis de la diastole, repérée sur l'ECG qui doit être parfaitement stable, sans artefact, et que les dérives de pression ou artefacts de pression sources d'erreur assez fréquentes, sont très importants à repérer et à corriger avant d'enregistrer les valeurs d'IFR.

Enfin, n'oublions pas la variabilité intra-individuelle de chaque variable biologique qui peut expliquer parfois certaines discordances, surtout lorsque les valeurs obtenues sont proches du seuil de significativité. Cette variabilité est de l'ordre de 10% pour la CFR non-invasive[9], et de 0.04, pour la FFR[12]. De plus, le seuil d'ischémie n'est pas une réponse binaire mais est flexible et graduel expliquant que les cut-offs ne sont pas toujours les mêmes selon les populations étudiées et les critères d'évaluation retenus[39].

Interprétation des résultats et implication clinique

La FFR est une technique introduite depuis plus de 20 ans maintenant, et est déjà validée depuis de nombreuses années. Une stratégie basée sur la FFR améliore le pronostic des patients coronariens par rapport à une stratégie basée sur l'anatomie uniquement, en réduisant d'environ 20% les événements cardiovasculaires, et en évitant presque 50% de revascularisations inutiles[39]. Pourtant, cette technique n'est pas unanimement répandue dans les laboratoires de cathétérisme. Une des raisons invoquées est l'obligation de recourir à l'adénosine. Ce qui accroîtrait les coûts et la durée d'examen. C'est pourquoi l'IFR apparaît séduisante pour de nombreux laboratoires d'hémodynamique en évitant le recours à l'adénosine dans un certain nombre de cas : les résultats des méthodes hybrides FFR-IFR indiquent des chiffres allant jusqu'à 69%[29]. Les corrélations et les concordances retrouvées

dans ce travail entre FFR et IFR sont plus faibles que dans les études ADVISE I[10] et CLARIFY[31] mais similaires aux travaux de Petraco[30], ce qui souligne que selon les populations étudiées, une nouvelle technique n'est pas toujours substituable à la technique dite de référence, mais laisse penser que l'IFR peut remplacer la FFR chez certains patients[10]. Si on utilisait les critères de l'étude ADVISE II[29], on éviterait seulement 30% d'injection d'adénosine dans notre étude, alors que dans leur travail, les seuils $IFR \leq 0.85$ et $IFR \geq 0.94$ pouvaient classer correctement plus de 90% des lésions basées sur la FFR, et ainsi éviter sa réalisation. Nous avons identifié 0.86 comme seuil d'IFR, valeur similaire à celle de l'étude CLARIFY et proche de celle de Petraco dans laquelle le seuil était 0.85.

D'autre part la CFR non-invasive est un outil très attractif car accessible au lit du malade, sans irradiation, sans injection de produit de contraste iodé, à faible cout, qui permet de détecter une sténose significative de l'IVA, basée sur la FFR avec une grande précision diagnostique : 87% dans ce travail. Ces données confirment le travail princeps de Meimoun et al réalisé sur une population moins importante (n = 50), un peu plus jeune (moyenne, 63 ans), avec des lésions fonctionnellement moins sévères (FFR moyenne 0.84)[5].

Enfin, la concordance entre CFR et IFR est du même ordre que celle entre FFR et IFR (77%), suggérant peut-être que les techniques adénosine dépendantes sont mieux corrélées entre elles qu'avec une technique sans vasodilatation. Toutefois, nos résultats sont un peu différents de ceux de l'étude de Petraco et al qui retrouvent une meilleure corrélation entre la CFR invasive et l'IFR ($r = 0.68$, n = 216 sténoses) qu'entre la CFR et la FFR ($r = 0.5$) (toutes, $p < 0.001$)[30], chez une population plus jeune (moyenne 61 ans), avec des sténoses fonctionnellement plus sévères (FFR moyenne 0.74, CFR moyenne 2.1). L'absence de réel gold standard pour détecter une ischémie myocardique ne doit pas faire conclure à tort que, sous prétexte que telle technique est mieux corrélée qu'une autre vis-à-vis de la FFR (dans notre étude la CFR non invasive versus l'IFR), ou la CFR (dans l'étude de Petraco, l'IFR versus la FFR), celle-ci est supérieure à l'autre.

En définitive, le retentissement fonctionnel d'une sténose intermédiaire de l'IVA proximale ou moyenne peut-être évalué avec une bonne précision diagnostique par la CFR non-invasive, en particulier lors du suivi de cette sténose, qui peut progresser et devenir significative, la FFR et l'IFR par leur caractère invasif ne permettant pas une telle surveillance. L'IFR peut remplacer la FFR dans un certain nombre de cas (cela concernerait 30 % des patients dans notre travail) mais ne paraît pas supérieure à la CFR non-invasive pour dépister une sténose de l'IVA fonctionnellement significative basée sur une $FFR < 0.8$.

Limites

La mesure invasive de la réserve coronaire a été développée récemment. Elle permet l'évaluation fonctionnelle des lésions coronaires dans le même temps que la mesure de la FFR [40]. Cette technique n'est pas disponible dans notre centre et le but de ce travail était de comparer une technique non invasive telle que la CFR en ETT, avec les techniques invasives que sont l'IFR et la FFR. En effet, valider une technique réalisable en routine et aux moindres risques de complications présente un grand intérêt dans l'évaluation des sténoses intermédiaires.

Nous avons comparé la CFR en ETT avec l'IFR et la FFR dans l'évaluation fonctionnelle des sténoses intermédiaires de l'IVA. Nous ne pouvons donc pas généraliser ces résultats aux autres artères pour laquelle la CFR est de réalisation plus difficile [9].

L'hyperémie a été obtenue par injection intracoronaire d'adénosine pour la FFR, et intraveineuse pour la CFR. Cependant, plusieurs études ont pu démontrer que ces deux méthodes d'injection d'adénosine étaient équivalentes pour obtenir une vasodilatation coronaire maximale [41–43].

Nous avons admis dans ce travail qu'une lésion était jugée significative lorsque le ratio débit distal/débit proximal correspondant à la FFR revenait $< 0,8$. Le choix de cette valeur limite, bien que validé dans l'étude multicentrique de Tonino [6], a été discuté dans plusieurs études [2,6,7,32,34,35], avec des seuils de FFR variant de 0.75 à 0.80. Dans notre étude, peu de patients ($n=6$) ont des valeurs de FFR dans cette zone grise, et le choix d'un seuil à 0.75 n'aurait de toute façon pas influencé nos résultats.

Dans cette étude, la valeur pronostique des différents outils n'a pas été évaluée, l'objectif principal étant de les comparer les uns par rapport aux autres sachant que l'IFR est une nouvelle technique. Néanmoins, la valeur pronostique de la FFR a été démontrée par de nombreux travaux antérieurs incluant les études DEFER[7], FAME 1[6], FAME 2[8] entre autres. La valeur pronostique de la CFR non invasive a également été illustrée dans diverses populations de patients [44,45] incluant les patients avec sténose intermédiaire de l'IVA [46] comme c'est le cas dans ce travail. Enfin, de nombreux travaux sont en cours pour établir la valeur pronostique de l'IFR (DEFINE-FLAIR, IFR-SWEDEHEART).

Nous avons comparé la CFR et l'IFR par rapport à la FFR dans ce travail. Or la FFR a également des limites déjà discutées [38], et choisir un arbitre comme la médecine nucléaire ou l'échographie de stress pour essayer d'expliquer les divergences entre ces techniques n'est pas non plus la méthode idéale sachant que les méthodes fonctionnelles irradiantes ou non ont aussi des limites [47,48]. Enfin, nous avons évalué des sténoses intermédiaires, situation où l'utilité des paramètres fonctionnels n'est pas discutée et où les discordances sont peut-être plus identifiables. L'évaluation de sténoses plus serrées aurait peut-être donné des résultats plus marquants.

CONCLUSION

La mesure non invasive de la réserve coronaire par échographie trans-thoracique est un excellent outil dans l'évaluation fonctionnelle des sténoses intermédiaires de l'IVA, et est mieux corrélée à la FFR qu'à l'IFR. Nos résultats laissent penser que la technique de CFR non invasive est au moins aussi bonne que l'IFR dans la détection de ces lésions, basées sur une $FFR < 0.8$.

ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques des 78 patients avec CFR, FFR, et IFR

Age, ans	67 ± 11
Sexe féminin, n (%)	14 (18%)
BMI, kg/m²	27.7 ± 5
Hérédité, n (%)	19 (24%)
Tabagisme n (%) <i>en cours</i>	17 (22%)
<i>sevré</i>	18 (23%)
Diabète, n (%)	25 (32%)
Hypertension, n (%)	40 (51%)
Dyslipidémie, n (%)	42 (54%)
Contexte, n (%)	
<i>Angor</i>	28 (36%)
<i>SCA ST- troponine +</i>	9 (12%)
<i>SCA ST+</i>	3 (4%)
<i>Ischémie silencieuse</i>	30 (38%)
<i>Bilan de cardiopathie</i>	3 (4%)
<i>Bilan de valvulopathie</i>	5 (6.5%)
FEVG, %	60 ± 10
E/A	80 ± 26 / 80 ± 23
e' (moyenne septal et latéral)	8 ± 2
E/e'	11 ± 5
HTAP, n (%)	14 (18%)
HVG, n (%)	13 (17%)

Tableau 2 : Vitesses de flux coronaire, CFR, et hémodynamique non invasive

	ETAT BASAL	HYPEREMIE (adénosine)
TAS mmHg	141 ± 24	138 ± 26
TAD, mmHg	62 ± 13	60 ± 15
TA moyenne, mmHg	89 ± 14	85 ± 17
Fc, bpm	67 ± 10	74 ± 15 *
V max IVA, cm/s	28 ± 10	65 ± 23 *
CFR = 2.4 ± 0.6 Médiane 2.3 [1.83-2.78]		

* p < 0.001 vs. basal

Tableau 3 : Paramètres invasifs lors de l'angiographie coronaire

TAS, mmHg	129 ± 28
TAD, mmHg	79 ± 14
TA moyenne, mmHg	97 ± 16
Fc, bpm	70 ± 14
IVA proximale / moyenne, n (%)	19 (24%) / 59 (76%)
% sténose IVA	50 ± 10
Diamètre de référence, mm	2.9 ± 0.5
Diamètre de la lésion, mm	1.5 ± 0.4
Longueur de la lésion, mm	16 ± 3
Type de lésion B1, B2, C, n (%)	34 / 19 / 47
Lésion coronaire, mono/bi/tritronculaire, n (%)	31 (40%) / 30 (39%) / 17 (22%)
Pd/Pa basal (FFR basal)	0.91 ± 0.04
Pd/Pa hyperémie (FFR)	0.80 ± 0.09 Médiane 0.82 [0.75-0.86]
IFR	0.88 ± 0.07 Médiane 0.9 [0.85-0.93]

Figure 1 : histogrammes des FFR, CFR, et IFR

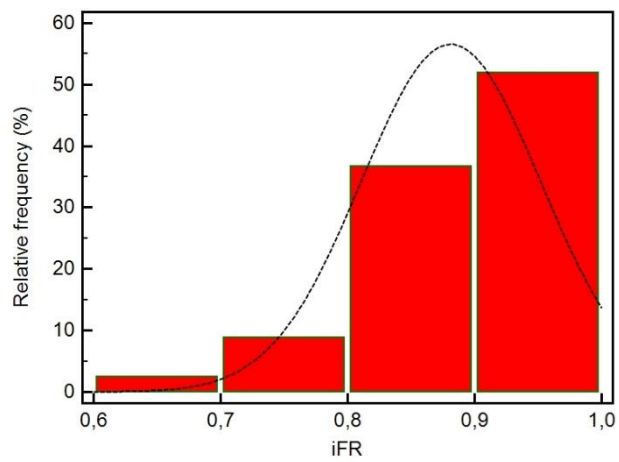
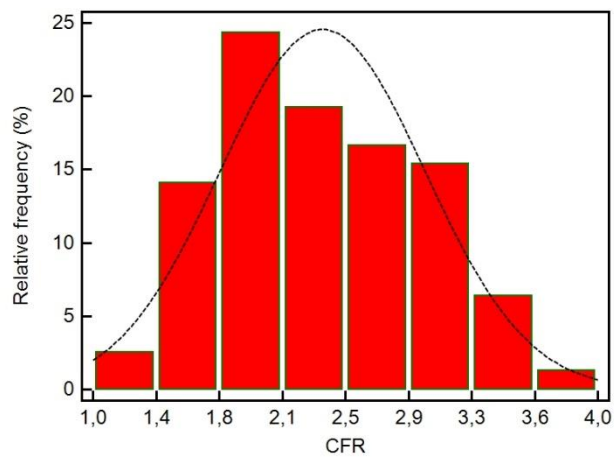
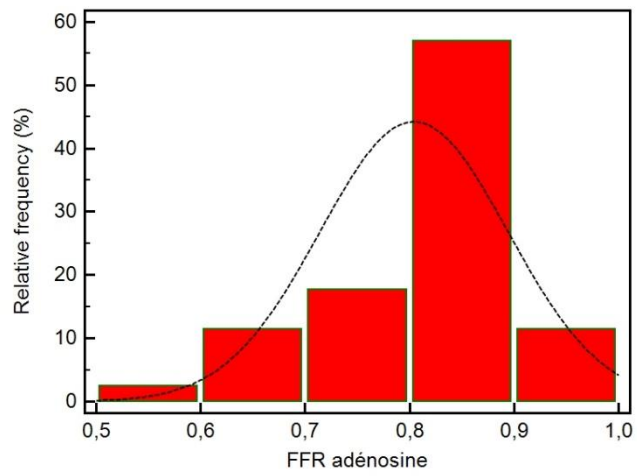


Figure 2 : Relation entre CFR et IFR

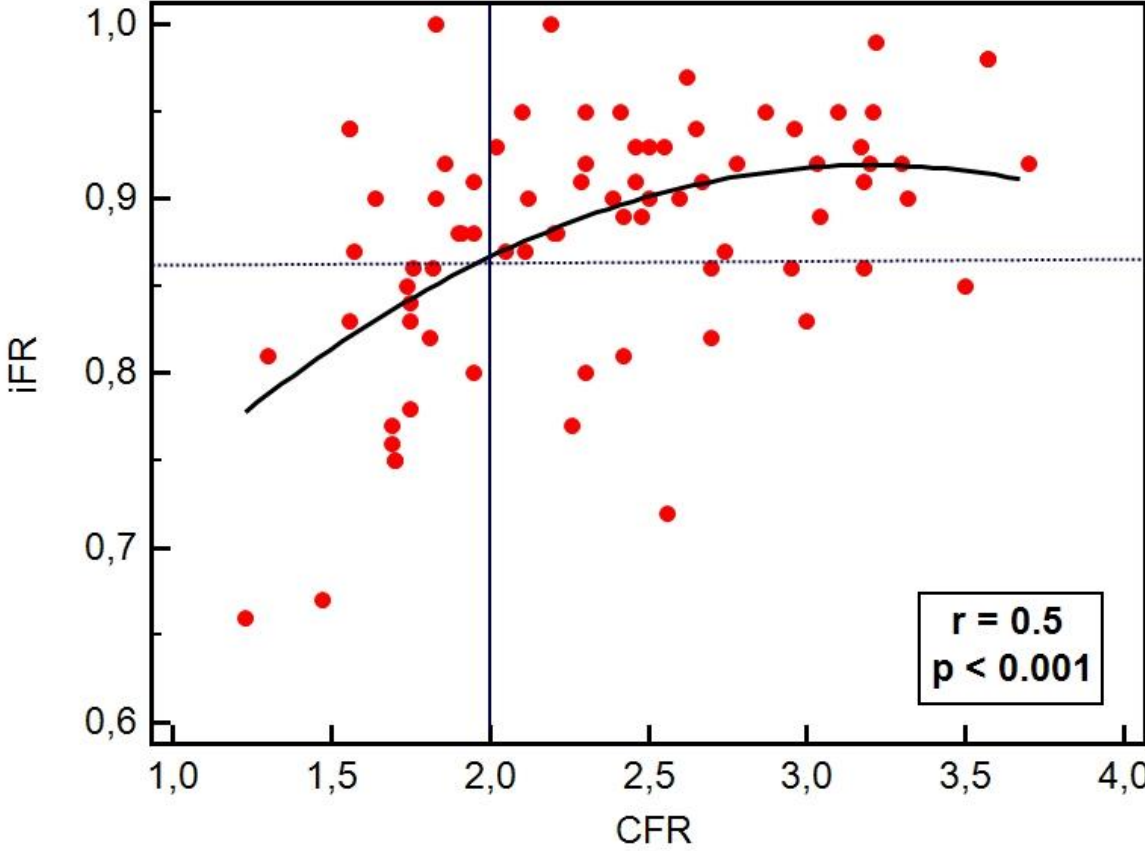


Figure 3 : Relation entre FFR et IFR

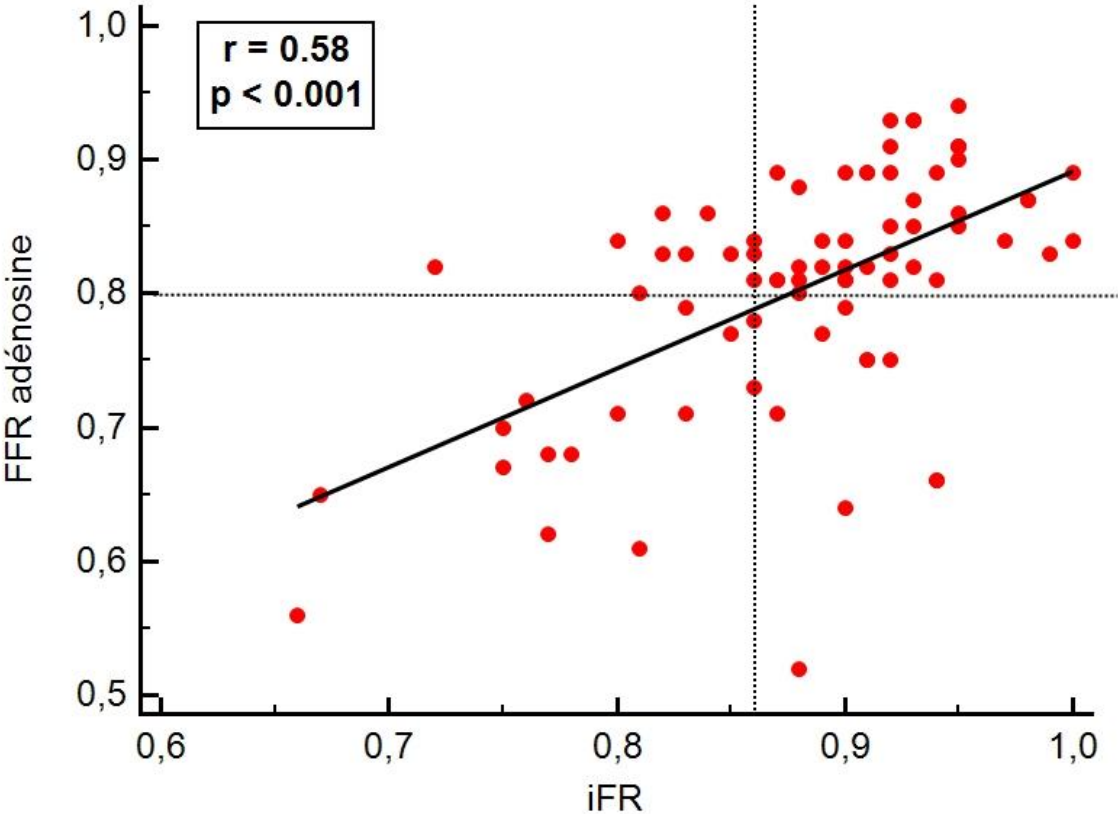


Figure 4 : Relation entre FFR et CFR

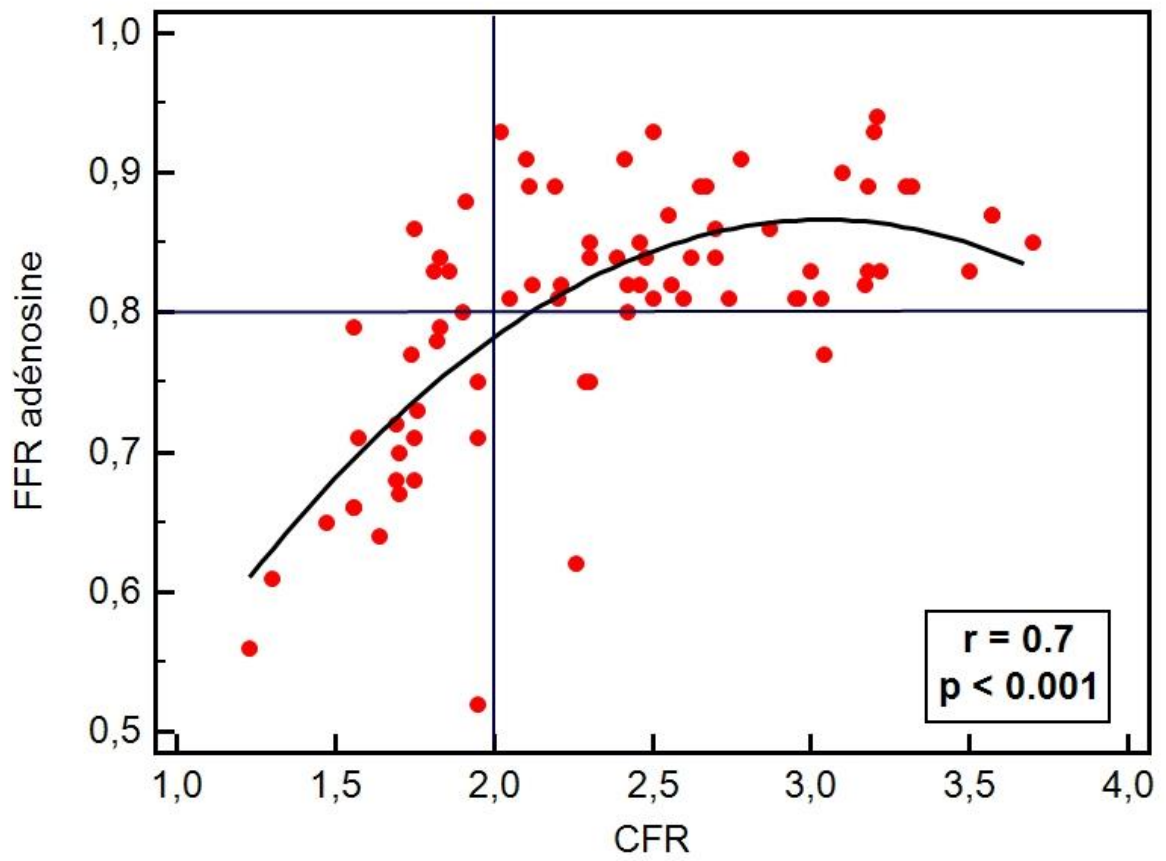


Figure 5 : courbe ROC de la CFR analysant sa sensibilité et sa spécificité

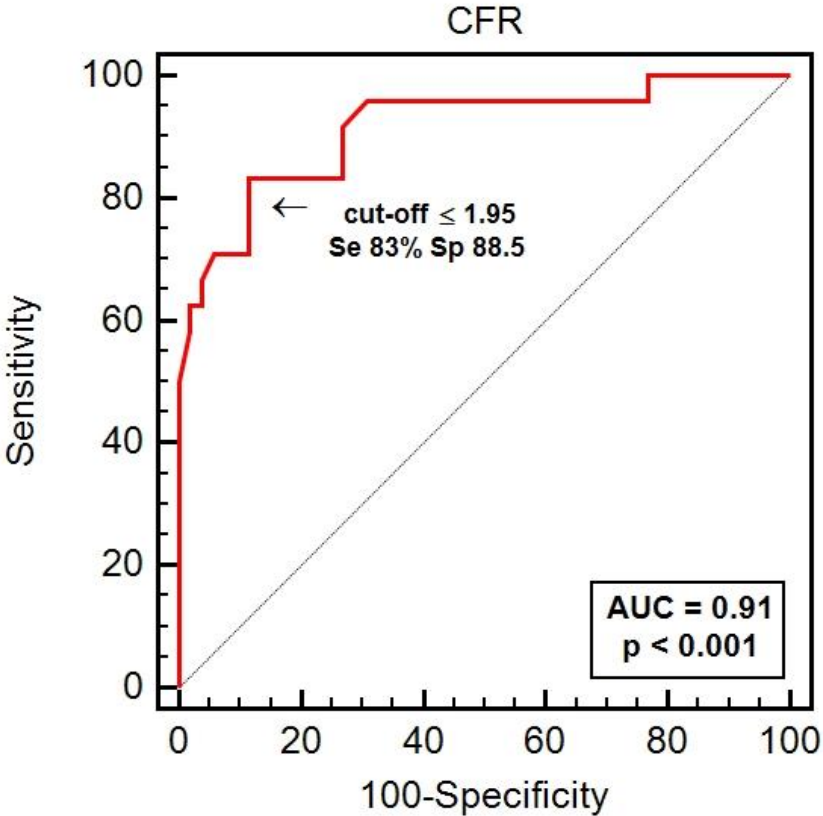


Figure 6 : courbe ROC de l'IFR analysant sa sensibilité et sa spécificité

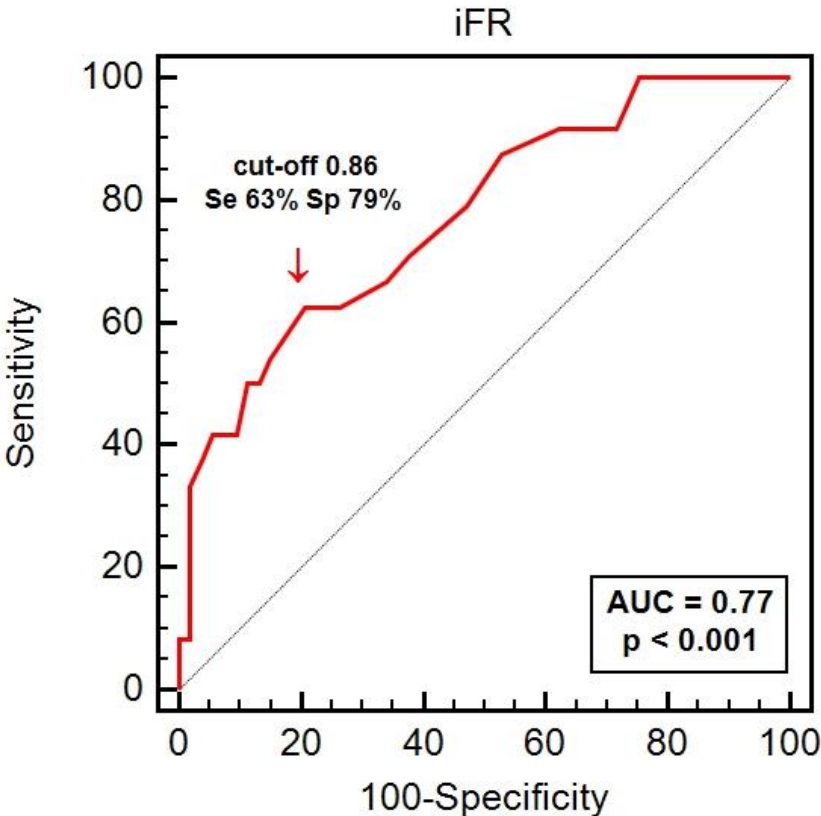


Tableau 4 : proportion de patients avec FFR, CFR, et IFR abaissées et non abaissées

	FFR < 0.8	FFR ≥ 0.8	CFR < 2	CFR ≥ 2	IFR < 0.86	IFR ≥ 0.86
n (%)	25 (32%)	53 (68%)	27 (35%)	51 (65%)	23 (29%)	55 (71%)
FFR < 0.8, n (%)	0.69 ± 0.07	0.85 ± 0.04	21 (78%)	4 (8%)	15 (65%)	10 (18%)
CFR < 2, n (%)	20 (80%)	6 (11%)	1.7 ± 0.2	2.7 ± 0.45	16 (70%)	11 (20%)
IFR < 0.86, n (%)	15 (60%)	8 (15%)	16 (59%)	7 (14%)	0.79 ± 0.05	0.91 ± 0.4

Tableau 5 : Discordances entre FFR-CFR, FFR-IFR, et CFR-IFR

FFR-CFR					
		concordance	discordance		
		68	10		
<i>CFR basse FFR basse</i>	21	6		<i>CFR basse FFR haute</i>	
<i>CFR haute FFR haute</i>	47	4		<i>CFR haute FFR basse</i>	
precision diagnostique CFR = 87%					

FFR-IFR					
		concordance	discordance		
		60	18		
<i>IFR basse FFR basse</i>	15	8		<i>IFR basse FFR haute</i>	
<i>IFR haute FFR haute</i>	45	10		<i>IFR haute FFR basse</i>	
precision diagnostique IFR = 77%					

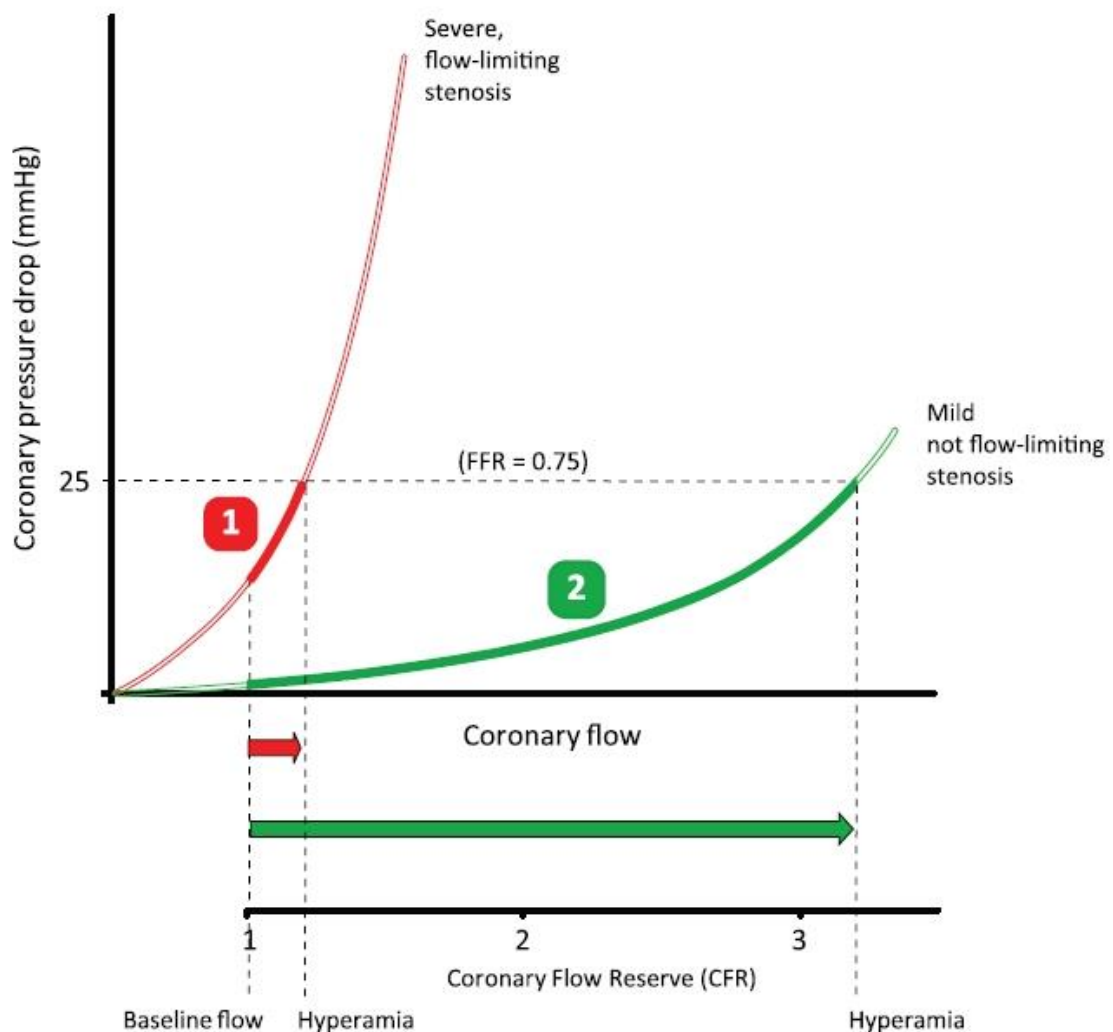
CFR-IFR					
		concordance	discordance		
		60	18		
<i>CFR basse IFR basse</i>	16	11		<i>CFR basse IFR haute</i>	
<i>CFR haute IFR haute</i>	44	7		<i>CFR haute IFR basse</i>	
precision diagnostique IFR ou CFR = 77 %					

Tableau 6 : Corrélations entre les paramètres physiologiques, et les données anatomiques de la sténose coronaire, l'âge, et la FEVG

	FFR	IFR	CFR
Degré de sténose, %	$r = - 0.22 *$	$r = - 0.23 *$	$r = - 0.24 *$
Longueur de sténose, mm	$r = - 0.24 *$	$r = - 0.11$	$r = - 0.03$
Diamètre de sténose, mm	$r = 0.22 *$	$r = 0.22 *$	$r = 0.24 *$
Age, années	$r = 0.2$	$r = 0.03$	$r = - 0.22 *$
FEVG, %	$r = 0.28 *$	$r = 0.26 *$	$r = 0.28 *$

* $p \leq 0.05$

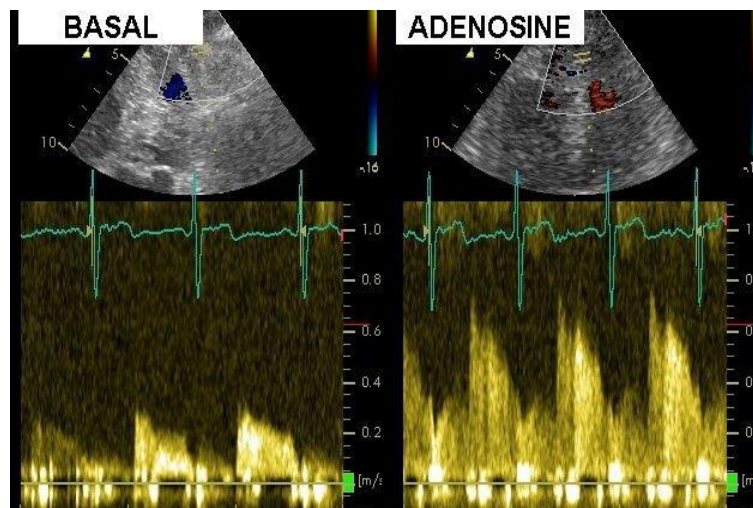
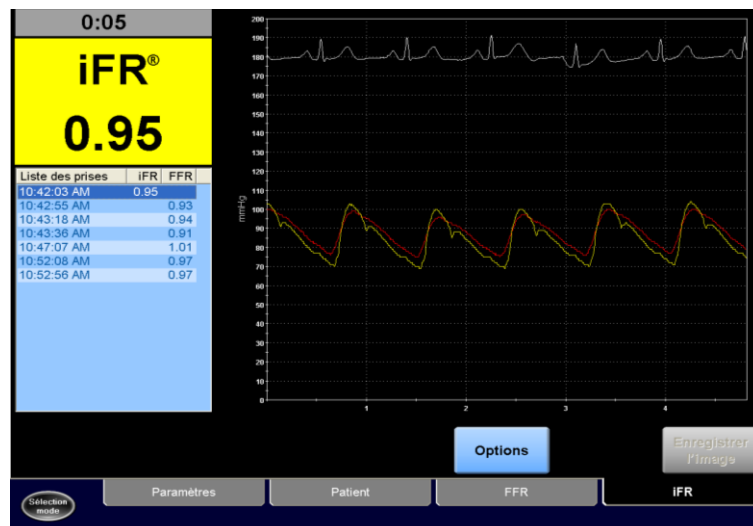
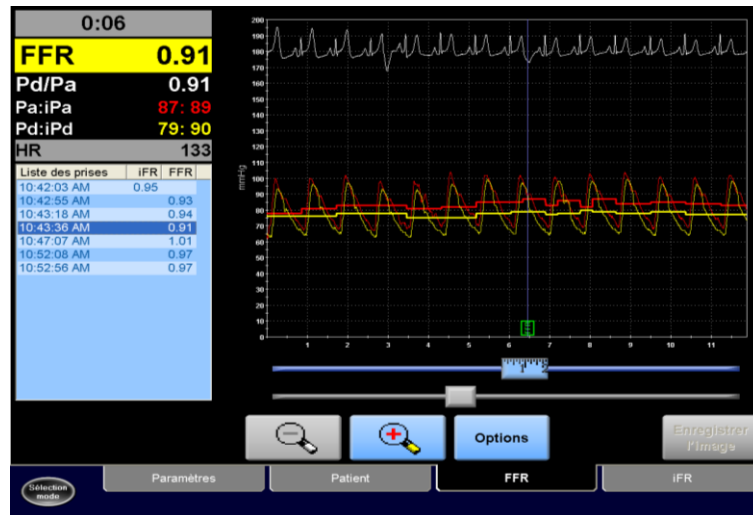
Figure 7 : Génération d'une valeur de FFR basse par deux types de lésions différentes.



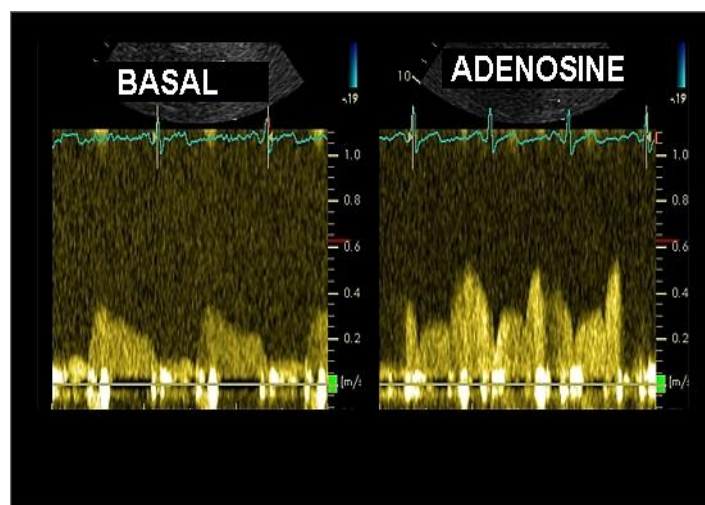
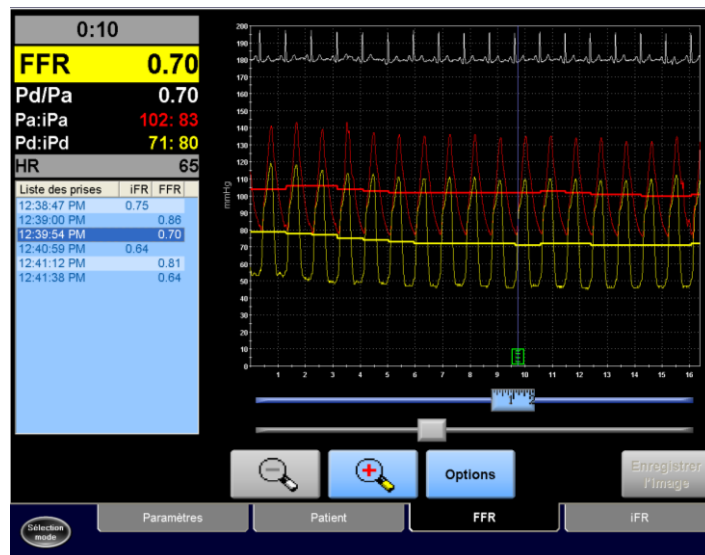
Ce schéma de Petraco[30] montre qu'une même valeur de FFR peut être générée par deux mécanismes différents (dans cet exemple, $FFR=0.75$, correspondant à un gradient de pression de 25mmHg). Dans le cas numéro 1, il s'agit d'une lésion sévère où une faible variation du flux coronaire suffit à générer un gradient de 25mmHg. Dans le cas numéro 2 où la lésion est intermédiaire, ce même gradient sera engendré par une variation beaucoup plus importante du flux coronaire. Ainsi, bien que pouvant générer une même valeur de FFR, seule la lésion numéro 1 sera fonctionnellement significative.

EXEMPLES DE PROCEDURES DE CFR NON INVASIVE, FFR, ET IFR CHEZ DEUX PATIENTS

- 1) 1^{er} patient : monsieur P, où les mesures de FFR, IFR, CFR sont concordantes, en faveur d'une lésion de l'IVA moyenne fonctionnellement non significative.



- 2) 2^{ème} patient : monsieur B, où les mesures de FFR, CFR, IFR sont concordantes en faveur d'une lésion de l'IVA moyenne fonctionnellement significative.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333–42.
- [2] Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–11. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087.
- [3] Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002;90:210–5.
- [4] White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819–24. doi:10.1056/NEJM198403293101304.
- [5] Meimoun P, Sayah S, Luycx-Bore A, Boulanger J, Elmkies F, Benali T, et al. Comparison between non-invasive coronary flow reserve and fractional flow reserve to assess the functional significance of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:374–81. doi:10.1016/j.echo.2010.12.007.
- [6] Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
- [7] Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703–8. doi:10.1056/NEJM199606273342604.
- [8] De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361.
- [9] Meimoun P, Sayah S, Maitre B, Bore a L, Benali T, Beausoleil M, et al. Measurement of coronary flow and flow reserve with transthoracic echocardiography: an old concept, a new tool, a lot of applications. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53:325–34. doi:10.1016/j.ancard.2004.09.009.
- [10] Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale R a, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent

- Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1392–402.
doi:10.1016/j.jacc.2011.11.003.
- [11] Berry C, van 't Veer M, Witt N, Kala P, Bocek O, Pyxaras S a, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1421–7.
doi:10.1016/j.jacc.2012.09.065.
- [12] Johnson NP, Kirkeeide RL, Asrress KN, Fearon WF, Lockie T, Marques KMJ, et al. Does the instantaneous wave-free ratio approximate the fractional flow reserve? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1428–35. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.064.
- [13] Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97:1557–62.
- [14] Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1193–200.
- [15] Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999;99:771–8.
- [16] Voci P, Pizzuto F. Coronary flow: how far can we go with echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1885–7.
- [17] Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153–9.
- [18] Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48–55.
- [19] Nitenberg A, Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl I:7–21.
- [20] McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;81:1319–30.
- [21] Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina P, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;91:269–73.
- [22] Wilson RF, Wyche K, Christensen B V, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595–606.

- [23] Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Nigri A. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:155–62.
- [24] Tries H-P, Lambertz H, Lethen H. Transthoracic echocardiographic visualization of coronary artery blood flow and assessment of coronary flow reserve in the right coronary artery: a first report of 3 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:739–42.
- [25] Lethen H, Tries HP, Brechtken J, Kersting S, Lambertz H. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003;91:412–7.
- [26] Voci P, Pizzuto F, Mariano E, Puddu PE, Chiavari PA, Romeo F. Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 2002;90:988–91.
- [27] Smits P, Williams SB, Lipson DE, Banitt P, Rongen GA, Creager MA. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation* 1995;92:2135–41.
- [28] Iwata S, Hozumi T, Matsumura Y, Sugioka K, Yoshitani H, Murata E, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for the assessment of significant donor left anterior descending artery stenosis in patients with spontaneously visible collaterals. *Am J Cardiol* 2006;98:298–302. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.100.
- [29] Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:824–33. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.029.
- [30] Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices o. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:492–502. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000926.
- [31] Sen S, Asrress KN, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Foale RA, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1409–20. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.034.
- [32] Kern MJ, Lerman A, Bech J-W, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization

laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114:1321–41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177276.

- [33] Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:449–57. doi:10.1093/ejechocard/jen004.
- [34] Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184–7.
- [35] Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SAJ, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, et al. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002;106:441–6.
- [36] Pijls NHJ, Tonino PAL. The crux of maximum hyperemia: the last remaining barrier for routine use of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1093–5. doi:10.1016/j.jcin.2011.08.007.
- [37] Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is Discordance of Coronary Flow Reserve and Fractional Flow Reserve Due to Methodology or Clinically Relevant Coronary Pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:193–202. doi:10.1016/j.jcmg.2011.09.020.
- [38] Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Davies JE. Advances in coronary physiology. *Circ J* 2015;79:1172–84. doi:10.1253/circj.CJ-15-0044.
- [39] Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1641–54. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.973.
- [40] Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klauss V, Bojara W, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J* 2004;25:219–23. doi:10.1016/j.ehj.2003.11.009.
- [41] Casella G, Leibig M, Schiele TM, Schrepf R, Seelig V, Stempfle H-U, et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004;148:590–5. doi:10.1016/j.ahj.2004.04.008.
- [42] De Bruyne B, Pijls NHJ, Barbato E, Bartunek J, Bech J-W, Wijns W, et al. . *Circulation* 2003;107:1877–83. doi:10.1161/01.CIR.0000061950.24940.88.
- [43] Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, Fitzgerald PJ, Cohen DJ, Tuzcu EM, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000;140:651–7. doi:10.1067/mhj.2000.109920.

- [44] Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow velocity reserve of left anterior descending artery in octogenarians with stress echocardiography negative for wall motion criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:653–60. doi:10.1093/ehjci/jeu311.
- [45] Meimoun P, Malaquin D, Benali T, Boulanger J, Zemir H, Sayah S, et al. Non-invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction is an independent predictor of left ventricular recovery and in-hospital cardiac events. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1071–9. doi:10.1016/j.echo.2009.05.017.
- [46] Meimoun P, Benali T, Elmkies F, Sayah S, Luycx-Bore A, Doutrelan L, et al. Prognostic value of transthoracic coronary flow reserve in medically treated patients with proximal left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:127–32. doi:10.1093/ejehocard/jen190.
- [47] Meimoun P, Benali T, Sayah S, Luycx-Bore A, Boulanger J, Zemir H, et al. Evaluation of left anterior descending coronary artery stenosis of intermediate severity using transthoracic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1233–40. doi:10.1016/j.echo.2005.05.011.
- [48] Okayama H, Sumimoto T, Hiasa G, Nishimura K, Morioka N, Yamamoto K, et al. Assessment of intermediate stenosis in the left anterior descending coronary artery with contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *Coron Artery Dis* 2003;14:247–54. doi:10.1097/01.mca.0000065923.30320.de.

Evaluation fonctionnelle des sténoses intermédiaires de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) : comparaison entre réserve coronaire non invasive, FFR, et IFR.

Connaître le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire intermédiaire est crucial pour prendre une décision de revascularisation et est basé sur la mesure de la FFR (fractional flow reserve) bien que la mesure non invasive de la réserve coronaire par échographie transthoracique (CFR) ait également fait ses preuves. L'IFR (instantaneous wave free ratio) est un concept récent dans l'évaluation des sténoses intermédiaires et permet de s'affranchir de l'injection d'adénosine, utilisant une période de la diastole où les résistances sont faibles et constantes. Aucune étude à ce jour n'a comparé ces trois outils. Notre objectif était de confronter CFR non invasive, FFR et IFR dans l'évaluation fonctionnelle des sténoses intermédiaires de l'IVA chez les patients porteurs d'une maladie coronaire stable.

Méthodes : 78 patients consécutifs (âge moyen 67 ± 11 ans; sexe féminin : n=14, diabète : n= 25; FEVG moyenne $60 \pm 10\%$) porteurs d'une sténose intermédiaire de l'IVA (entre 40 et 70%) dans le cadre d'une maladie coronaire stable ont été inclus de façon prospective. FFR, IFR et CFR non-invasive étaient réalisées le même jour pour la plupart des patients. L'IFR était calculée par le ratio entre la pression artérielle coronaire distale et la pression artérielle aortique proximale à la sténose pendant cette période diastolique particulière grâce à des algorithmes prédéfinis. La CFR était définie par le rapport entre la vitesse du flux au niveau de l'IVA distale au pic d'hyperémie sur la vitesse du flux au repos, au moyen d'une injection d'adénosine intra veineuse ($140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sur 2 min). La FFR utilisait un bolus intra coronaire d'adénosine ($150 \mu\text{g}$) et était calculée au pic d'hyperémie par le ratio entre la pression artérielle coronaire moyenne distale et la pression moyenne en amont de la sténose, en pratique au niveau de l'aorte.

Résultats La CFR moyenne était 2.4 ± 0.6 , la FFR moyenne 0.80 ± 0.09 . L'IFR moyenne était 0.88 ± 0.07 . Il existait une corrélation significative entre CFR et IFR ($r=0.5$, $p<0.001$), entre FFR et IFR ($r=0.58$, $p<0.001$) et entre CFR et FFR ($r=0.7$, $p<0.001$). Grâce à l'analyse des courbes ROC, un seuil de CFR < 1.95 (Se = 83%, Sp = 88.5%, AUC = 0.91, $p<0.001$) et un seuil d'IFR < 0.86 (Se = 63%, Sp = 79%, AUC = 0.77, $p<0.001$) permettaient d'identifier les lésions significatives définies par une FFR < 0.8 . Des résultats discordants étaient observés entre CFR et FFR pour 10 patients, entre CFR et IFR pour 18 patients, et entre FFR et IFR pour 18 patients.

Conclusion: La mesure non invasive de la réserve coronaire par échographie trans-thoracique est un excellent outil dans l'évaluation fonctionnelle des sténoses intermédiaires de l'IVA, et est mieux corrélée à la FFR qu'à l'IFR. Nos résultats laissent penser que la technique de CFR non invasive est au moins aussi bonne que l'IFR dans la détection de ces lésions, basées sur une FFR < 0.8 .

Mots clés : Sténose coronaire intermédiaire, Réserve coronaire non invasive, FFR, IFR, Microcirculation.

Comparison between non-invasive coronary flow reserve, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve, to assess the functional significance of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity.

Assessment of the functional significance of coronary artery stenosis of intermediate severity is challenging and often based on fractional flow reserve (FFR). The instantaneous wave-free ratio (iFR), a new vasodilator-free index of coronary stenosis severity, and non-invasive coronary flow reserve (CFR) by transthoracic Doppler echocardiography are also potentially useful. A direct comparison of FFR, IFR, and non-invasive CFR has never been performed. Therefore our objective was to test the usefulness of non-invasive CFR by comparison to invasive FFR and IFR in patients with LAD stenosis of angiographic intermediate severity and stable coronary artery disease.

Methods: Seventy eight stable consecutive patients (mean age, 67 ± 11 years; 14 women, 25 diabetes; mean left ventricular ejection fraction, $60 \pm 10\%$) with angiographic proximal LAD stenoses of intermediate severity (40-70% diameter stenosis on quantitative coronary angiography), no previous anterior myocardial infarction, were prospectively studied. They underwent iFR which was calculated as a trans-lesion pressure ratio during a specific period of baseline diastole, using fully automated algorithms, FFR assessment with intracoronary bolus adenosine (150 μg), and CFR assessment using intravenous adenosine (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ over 2 min) in the distal part of the LAD, the same day in nearly all patients. CFR was defined as hyperemic peak diastolic LAD flow velocity divided by baseline flow velocity, and FFR was defined as distal pressure divided by mean aortic pressure during maximal hyperemia.

Results: The mean values of IFR, FFR, and CFR were 0.88 ± 0.07 , 0.80 ± 0.09 , and 2.4 ± 0.6 respectively. A significant correlation was found between CFR and FFR ($r = 0.7$, curvilinear relationship), FFR and IFR ($r = 0.58$, linear relationship), and between CFR and IFR ($r = 0.5$) (all, $p < 0.01$). Using a ROC curve analysis, the best cut-off to detect a significant lesion based on FFR assessment ($\text{FFR} < 0.8$, $n = 16$) was $\text{IFR} \leq 0.86$ with a sensitivity (Se) of 63%, specificity (Sp) of 79%, AUC 0.77; and $\text{CFR} \leq 1.95$ with a Se of 83%, Sp of 88.5%, AUC 0.91, (all, $p < 0.001$). Based on these cut-offs, discordant results between CFR and FFR were observed in 11 cases, between CFR and IFR in 17 cases, and between FFR and IFR in 18 cases.

Conclusion: In stable patients with LAD stenosis of intermediate severity, non-invasive CFR is a useful tool to detect a significant lesion based on FFR. Furthermore, CFR is better correlated to FFR than to IFR, and its accuracy seems as good as IFR in this setting.

Key words: Coronary flow reserve, Fractional flow reserve, Instantaneous wave-free ratio, Intermediate coronary stenosis, Microcirculation