



Diagnostic de la maladie coronarienne stable par FFR non invasive, mythe ou réalité ?

Rev Med Suisse 2013; 9: 1133-6

M. Tapponnier
J.-F. Iglesias
E. Eeckhout
O. Muller

Drs Maxime Tapponnier,
 Juan-Fernando Iglesias,
 Eric Eeckhout et Olivier Muller
 Unité de cardiologie interventionnelle
 Service de cardiologie
 CHUV, 1011 Lausanne
 maxime.tapponnier@chuv.ch
 juan-fernando.iglesias@chuv.ch
 eric.eeckhout@chuv.ch
 olivier.muller@chuv.ch

Diagnosis of stable coronary artery disease with non-invasive FFR: myth or reality?

Decision to revascularize a patient with stable coronary artery disease should be based on the detection of myocardial ischemia. If this decision can be straightforward with significant stenosis or in non-significant stenosis, the decision with intermediate stenosis is far more difficult and require invasive measures of functional impact of coronary stenosis on maximal blood (flow fractional flow reserve = FFR). A recent computer based method has been developed and is able to measure FFR with data acquired during a standard coronary CT-scan (FFR_{CT}). Two recent clinical studies (DeFACTO and DISCOVER-FLOW) show that diagnostic performance of FFR_{CT} was associated with improved diagnostic accuracy versus standard coronary CT-scan for the detection of myocardial ischemia although FFR_{CT} need further development.

La décision d'une revascularisation chez un patient présentant une maladie coronarienne stable en 2013 se base sur la détection de l'ischémie. Si la décision est parfois aisée lors de sténose significative ou non significative, la décision de revascularisation lors de sténose intermédiaire est parfois difficile et requiert la mesure invasive de l'impact de la sténose sur le flux maximal (*fractional flow reserve* = FFR). Une nouvelle méthode permet de mesurer la FFR sur la base d'un CT-scan coronarien standard (FFR_{CT}). Deux récentes études (DeFACTO et DISCOVER-FLOW) ont montré que la FFR_{CT} permet d'améliorer les performances diagnostiques du CT-coronaire standard quant à la recherche d'une ischémie myocardique mais les résultats démontrent que la technique n'est encore pas aboutie et demande une amélioration.

INTRODUCTION

Il existe trois volets à la prise en charge de la maladie coronarienne stable, soit : 1) la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires/hygiène de vie ; 2) le traitement médicamenteux et 3) la revascularisation (percutanée avec l'angioplastie coronarienne ou chirurgicale avec les pontages aorto-coronariens).¹ Les progrès dans les méthodes de revascularisation sont nombreux, mais ceux dans le choix du patient à revasculariser le sont tout autant. Dans ce sens, l'importance de la détection de l'ischémie myocardique est devenue en 2013 le point crucial de

l'indication à la revascularisation dans le cadre de l'angine de poitrine stable.^{2,3} En effet, il a été démontré que la revascularisation apportait un bénéfice par rapport au traitement médical si une ischémie myocardique significative était démontrée.⁴ Par conséquent, chaque patient ayant une suspicion de nouvelle (ou récurrente) maladie coronarienne devrait subir un test d'ischémie. Maintenant, le choix de l'examen dépend du profil de risque du patient. En effet, un patient ayant un risque intermédiaire de maladie coronarienne pourra être investigué avec un test d'ischémie non invasif (ergométrie, ou test de stress couplé à l'imagerie telle que l'échocardiographie de stress, l'IRM de stress ou la scintigraphie de stress, voire le PET-scan de stress). Par contre, un patient ayant un profil de risque important (par exemple, postarrêt cardiaque, arythmie maligne, etc.) ou chez qui la possibilité de faire un test non invasif n'est pas possible (par exemple, sténose aortique serrée) devrait être investigué directement par une coronarographie.^{1,5} Un patient ayant un examen non invasif positif pour une ischémie myocardique significative sera alors orienté vers une coronarographie. Le cardiologue interventionnel verra donc deux sortes de patients, les premiers étant ceux ayant déjà eu un test d'ischémie et les deuxièmes, ceux qui n'ont pas eu de test d'ischémie mais chez qui la suspicion est très importante.

Dans les deux cas précités, le cardiologue interventionnel doit décider si le patient va bénéficier d'une angioplastie coronarienne sur la base de la coronarographie diagnostique et de son appréciation visuelle. Cette façon de faire peut être aisée si les sténoses coronariennes sont dites serrées (> 70%) ou non signi-



ficatives (<30%). Par contre, les patients présentant des sténoses dites intermédiaires (30-70%) sont plus difficiles à juger sur la seule base de l'angiographie. C'est la raison pour laquelle, le cardiologue interventionnel a actuellement à disposition une technique appelée *Fractional Flow Reserve* (FFR) ou fraction de réserve de flux, lui permettant de mesurer le degré d'impact d'une sténose coronarienne sur le flux maximal coronarien, en d'autres termes, de mesurer si la sténose est responsable d'une ischémie significative ou pas.⁶ Ceci se fait lors de la coronarographie diagnostique lors de laquelle le cardiologue interventionnel introduit un fil guide dans l'artère sténosée et mesure les pressions en amont et en aval de la sténose lors d'une vasodilatation maximale.

Nous proposons actuellement que la FFR soit la méthode dite «gold standard» de mesure d'ischémie myocardique induite par des sténoses coronariennes et que toutes études cliniques visant à déterminer un choix de revascularisation aient comme critère d'intervention une FFR significative.⁷ En effet, plusieurs études ont montré le bénéfice de pratiquer une angioplastie coronarienne en se guidant par la mesure de la FFR. Par exemple, nous avons publié récemment les taux de survie des patients ayant une sténose coronarienne du tronc commun ainsi que de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) proximale et une FFR non significative (FFR < 0,8).^{8,9} Dans l'étude de l'IVA proximale, nous avons pu montrer que le taux de survie était le même que celui des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires mais pas de maladie coronarienne connue. En d'autres termes, nous avons pu montrer qu'il était inutile de pratiquer une angioplastie chez des patients dont la FFR était non significative. En 2009, l'étude randomisée et multicentrique FAME I a montré que le traitement des sténoses coronariennes guidé par les résultats de la FFR était supérieur au traitement des sténoses coronariennes guidé par la coronarographie seule en termes de mortalité, d'infarctus non fatal et de revascularisation (objectif combiné).¹⁰ En 2012, FAME II a montré que le traitement par angioplastie était supérieur au traitement médicamenteux si l'angioplastie était guidée par les résultats de la FFR, en termes de mortalité, d'infarctus non fatal ou de revascularisation urgente.¹¹ Il apparaît donc que la FFR est une méthode de choix indispensable au cardiologue interventionnel pour l'aider à traiter le bon patient qui va bénéficier d'une angioplastie quand les résultats de la coronarographie seule ne permettent pas de décider du traitement. Si la FFR est une méthode de choix, son inconvénient est d'être invasive. C'est la raison pour laquelle, une compagnie appelée *HeartFlow Inc.* vient de lancer un logiciel permettant de mesurer virtuellement une FFR à partir d'un CT-scan coronarien standard, évitant ainsi l'aspect invasif de la FFR (www.heartflow.com).

Cette méthode qui se propose de calculer la FFR dans n'importe quelle artère épicaudique coronarienne lors de la réalisation d'un CT coronaire standard s'appelle la FFR_{CT}. En effet, le scanner s'est largement développé pour évaluer les patients à faibles risques (voire actuellement risque intermédiaire)¹² avec une valeur prédictive négative excellente chez ce groupe de patients mais sa spécificité reste faible pour identifier des lésions significatives, responsables d'ischémie.^{13,14}

Le FFR_{CT} est une mesure de la FFR par calcul en tout point de l'arbre artériel coronarien, sur la base d'un CT coronarien standard pratiqué sur une machine à 64 barrettes. Pour calculer la FFR, les promoteurs de la technique se basent sur la géométrie de l'arbre artériel, de la masse myocardique et simulent des conditions physiologiques en créant virtuellement une hyperémie maximale par calcul.^{15,16} A noter que la mesure de la FFR_{CT} ne demande aucune acquisition d'image en plus, ne requiert pas d'irradiation additionnelle et se fait sans injection d'adénosine. Deux études récentes parlent des résultats de cette méthode (figure 1).

DISCOVER-FLOW

DISCOVER-FLOW (Diagnosis of ISChemia-Causing Ste-noses Obtained Via Noninvasive FRactionnal FLOW Reserve) publiée dans le *Journal of the American College of Cardiology* en 2011, est une étude multicentrique réalisée chez 103 patients sélectionnés porteurs d'une lésion ≥ 50% dans une artère coronaire majeure, avec un total de 159 lésions.¹⁷ Chez ces patients, la FFR a été mesurée par l'intermédiaire d'un CT coronaire, puis de manière classique avec un intervalle moyen de 2,3 jours (de 0 à 26 jours) et sans intervention durant cette période. Les images acquises dans les différents centres ont toutes été traitées informatiquement et interprétées de manière centralisée au siège de la société *HeartFlow Inc.*, également sponsor de l'étude. L'ischémie était définie par une FFR, et l'obstruction coronaire au CT par une sténose ≥ 50%.

Les résultats indiquent que, d'un point de vue diagnostique, la FFR_{CT} se révèle supérieure à la simple mesure anatomique de la sténose par CT-scan seul. En effet, le calcul de spécificité et de sensibilité évalué par les courbes ROC (*receiving operating curve*) montre que l'aire sous la courbe est significativement plus grande, avec des valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) supérieures par rapport à l'évaluation par scanner (VPP 84,7 vs 58 et VPN 90,9 vs 80). En d'autres termes, la FFR_{CT} permet de réduire de près de

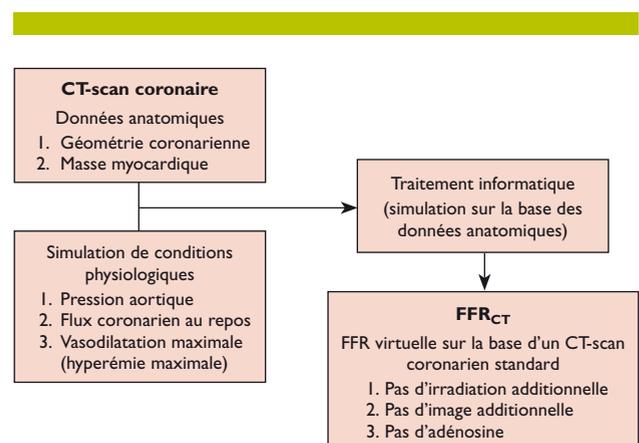


Figure 1. La FFR_{CT} se mesure par traitement informatique sur la base d'un CT-scan coronarien standard, et permet d'avoir la mesure de la FFR à n'importe quel endroit de l'arbre coronarien
FFR: fractional flow reserve; FFR_{CH}: FFR-CT coronaire.



70% les faux positifs, point faible du CT coronaire. Néanmoins, les résultats sont moins probants pour les lésions intermédiaires comprises entre 50 et 70%, avec une sensibilité de la FFR_{CT} de 66,7% et une spécificité de 88,6%.

Ainsi, cette technique de modélisation informatique permet de détecter des lésions responsables d'ischémie de manière non invasive et non identifiées par le CT coronaire. Une évaluation combinée «anatomo-physiologique» permet d'identifier de manière non invasive des lésions responsables d'ischémie et donc d'affiner la prise de décision avant une éventuelle revascularisation. La valeur additionnelle de la FFR_{CT} sur le plan fonctionnel par rapport aux seules images anatomiques paraît donc faisable sur la base de ces résultats préliminaires.

DeFACTO

L'étude DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) avait pour but de déterminer la performance diagnostique de la FFR_{CT} pour la détection et l'exclusion de la maladie coronarienne hémodynamiquement significative. Etude multicentrique, elle a été menée dans dix-sept centres de cinq pays, incluant 288 patients stables avec une maladie coronarienne connue ou suspectée.¹⁸ Tous les patients avaient un CT coronaire avec calcul de la FFR_{CT} et une mesure de FFR classique.

L'objectif primaire était de démontrer que la performance du test, c'est-à-dire le pourcentage de patients bien classifiés par l'examen, serait supérieure à 70% pour la limite inférieure de l'intervalle de confiance. Celle-ci a été déterminée pour offrir une amélioration de 15% de la performance par rapport aux tests de stress conventionnels.

L'étude n'a pas rempli ce critère puisque la performance était de 73%, avec un intervalle de confiance à 95% allant de 67 à 78%. Néanmoins, cette étude est un premier pas vers l'analyse non invasive de l'ischémie avec une imagerie anatomique des artères coronariennes la plus performante actuellement. De plus, la FFR_{CT} est pratiquée sans adénosine et sans radiation supplémentaire.

CONCLUSIONS

Cette nouvelle méthode a démontré sa faisabilité dans la prise en charge des patients de manière non invasive, en intégrant aux données anatomiques une évaluation fonctionnelle par modélisation informatique. La performance de la technique reste néanmoins décevante, et par conséquent inapplicable dans la prise en charge actuelle des patients. Mais le concept est très intéressant puisqu'il permet d'avoir des données anatomiques et fonctionnelles avec le CT-scan, qui pour l'instant n'a jamais apporté de données sur l'aspect fonctionnel des sténoses coronariennes épicaardiques.¹⁹ ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > L'importance de la détection de l'ischémie myocardique est devenue en 2013 le point crucial de l'indication à la revascularisation dans le cadre de l'angine de poitrine stable
- > La FFR (*fractional flow reserve*) est une méthode de choix indispensable au cardiologue interventionnel pour l'aider à traiter le bon patient qui va bénéficier d'une angioplastie quand les résultats de la coronarographie seule ne permettent pas de décider du traitement
- > Le FFR_{CT} est une mesure de la FFR en tout point de l'arbre artériel coronarien par calcul, sur la base d'un CT coronaire standard pratiqué sur une machine à 64 barrettes
- > Si la performance diagnostique actuelle du FFR_{CT} reste néanmoins décevante, le concept paraît séduisant puisque non invasif

Bibliographie

- 1 Fox K, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: Executive summary: The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81.
- 2 Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
- 3 Shaw LJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
- 4 Hachamovitch R, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.
- 5 Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-164.
- 6 Pijls NH, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
- 7 Vranckx P, et al. Coronary pressure-derived fractional flow reserve measurements: Recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique. Proposals for integration in clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:312-7.
- 8 Muller O, et al. Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1175-82.
- 9 Hamilos M, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505-12.
- 10 * Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
- 11 * De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
- 12 Shaw LJ, et al. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: Results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An international multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2103-14.
- 13 Hachamovitch R, Di Carli MF. Nuclear cardiology



will remain the «gatekeeper» over CT angiography. *J Nucl Cardiol* 2007;14:634-44.

14 Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*

2012;126:3097-137.

15 Kim HJ, Jansen KE, Taylor CA. Incorporating autoregulatory mechanisms of the cardiovascular system in three-dimensional finite element models of arterial blood flow. *Ann Biomed Eng* 2010;38:2314-30.

16 Kim HJ, et al. Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Ann Biomed Eng* 2010;38:3195-209.

17 ** Koo BK, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter

DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989-97.

18 ** Min, JK, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237-45.

19 ** Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Noninvasive approach to assess coronary artery stenoses and ischemia. *JAMA* 2013;309:234-5.

* **à lire**

** **à lire absolument**