



HAL
open science

Circulation coronaire: Principes et méthodes de mesure invasive du flux coronaire segmentaire en pratique clinique.

Julien Adjedj

► To cite this version:

Julien Adjedj. Circulation coronaire: Principes et méthodes de mesure invasive du flux coronaire segmentaire en pratique clinique.. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2017. Français. NNT: 2017PESC0006 . tel-01729972

HAL Id: tel-01729972

<https://theses.hal.science/tel-01729972>

Submitted on 12 Mar 2018

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.

ÉCOLE DOCTORALE : SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Spécialité : Biologie cellulaire et moléculaire

ANNÉE : 2017

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 2017

À L'UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-EST-CRÉTEIL

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-EST

par

Julien ADJEDJ

**Circulation coronaire : Principes et méthodes de mesure invasive du flux
coronaire segmentaire en pratique clinique**

JURY :

Président du jury Pr Bijan GHALEH

Rapporteur Pr Gérard FINET

Rapporteur Pr Éric VAN BELLE

Examineur Pr Olivier VARENNE

Examineur Pr Benoit DIEBOLD

Examineur Pr Emmanuel TEIGER

Examineur Pr Bernard DE BRUYNE

Directeur de thèse Pr Alain BERDEAUX

Table des matières

Remerciements	2
Liste des figures	5
Liste des tableaux	7
Liste des publications	8
Introduction	9
Synthèse bibliographique	17
Le tonus vasomoteur artériel coronaire	19
A) Facteurs endothéliaux	22
<i>Le monoxyde d'azote (NO) ou dérivé du facteur de relaxation de l'endothélium (EDRF)</i>	22
<i>Facteur hyperpolarisant endothélium dépendant (EDHF)</i>	22
<i>Prostacycline</i>	23
<i>Endothéline (ET)</i>	23
B) Facteurs neuro-hormonaux	24
<i>Système nerveux autonome</i>	24
<i>Activation Parasymphatique</i>	26
C) Facteurs endocrines et paracrines	27
D) Médiateurs métaboliques des résistances coronaires	27
<i>Adénosine</i>	27
<i>Canal ATP potassium dépendant (K⁺-ATP)</i>	28
<i>Hypoxie</i>	28
<i>Acidose</i>	29
E) Facteurs physiques de l'autorégulation coronaire	29
<i>Déterminants des résistances microvasculaires</i>	32
Conclusion	35
Objectifs de la thèse	36
Chapitre 1. Mesures invasives de la perfusion myocardique et de l'ischémie en pratique clinique.	38
Mesures invasives de la perfusion myocardique et de l'ischémie en pratique clinique.	39
Chapitre 2. Impact clinique de la FFR dans les sténoses intermédiaires.	40
Introduction : définition et mesure de la FFR	41
Définition	41
Calcul	41
<i>Démonstration simplifiée du calcul de la FFR⁸⁰</i>	42
Méthode de mesure	43
Matériel et méthode	45
<i>Procédure de coronarographie et mesure de la FFR</i>	47
Analyse statistique	47
Résultats	48
<i>Description de la population</i>	48
<i>Caractéristiques clinique et angiographique</i>	49
<i>Evènements cliniques dans le groupe traitement médical comparé au groupe revascularisation</i>	52
<i>Evènements cliniques du groupe traitement médical dans les trois strates de FFR</i>	54
<i>Evènements cliniques dans le groupe traitement médical et localisation des lésions</i>	56
Discussion	57

Limitations de l'étude	58
Conclusion	59
Chapitre 3. Moyens pharmacologiques pour obtenir une hyperémie et mesurer la FFR.....	60
Chapitre 4. Estimation visuelle et automatique d'une sténose coronaire comparée à la FFR. Impact des facteurs de risque cardiovasculaires.	65
Impact des patients diabétiques sur la valeur de FFR.....	70
Chapitre 5. Principe et méthode d'évaluation de la microcirculation par thermodilution coronaire.....	72
A) Introduction.....	73
B) Méthode de détermination du flux coronaire par thermodilution	74
Propriétés du cathéter de perfusion.....	75
C) Validation in vitro de la méthode de mesure du débit coronaire par thermodilution coronaire avec un microcatheter de perfusion.	79
D) Méthode de mesure de la thermodilution coronaire chez l'homme. La perfusion de solution saline intrac coronaire induit une hyperémie maximale : mécanismes et effets sur la fonction ventriculaire gauche.....	83
E) Evaluation de la reproductibilité des mesures du débit coronaire maximal et des résistances microvasculaires minimales chez l'homme.....	90
Matériel et méthode	90
Population d'étude	90
Protocole de mesure par thermodilution coronaire.....	91
Analyses statistique	94
Résultats	94
Discussion	96
Limitation	97
Discussion générale	98
Conclusion.....	106
Références.....	107

Abréviations

ACR : Arrêt cardio respiratoire
ADP : Adénosine diphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
ATL : Angioplastie transluminale
AUC : Aire sous la courbe
BAV : Bloc auriculoventriculaire
CAD : Coronaropathie artérielle diffuse
CFR : Flux de réserve coronaire
CML : Cellule musculaire lisse
CD : Coronaire droite
CV : Cardiovasculaire
Cx : Circonflexe
DAI : Défibrillateur automatique implantable
DM : Diabetes mellitus
DS : Diamètre de la sténose
EDHF : Facteur hyperpolarisant endothélium dépendant
ET : Endothéline
FDRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire
FFR : Fractional Flow Reserve
FV : Fibrillation ventriculaire
HTA : Hypertension artérielle
IC : Intrac coronaire
IC 95%: Intervalle de confiance à 95%
IV : Intraveineux
IVUS : Intravascular ultrasound
IDM : Infarctus du myocarde
IMC : Indice de masse corporelle
IMR : Index microvasculaire des résistances
IVA : Interventriculaire antérieure
K⁺-ATP : Canal ATP potassium dépendant
LL : Longueur de la lésion
MLD : Minimum lumen diameter
NO : Nitrate d'oxyde
NOS : Nitrate d'oxyde synthase
OCT : Optical coherence tomography
P_a : Pression aortique
PAC : Pontage aortocoronaire
P_d : Pression distale
Q : Débit
QCA : Quantitative coronary angiography
Q_i : Débit d'injection
REV : Revascularisation
RD : Diamètre de référence
ROC : Receiver operator characteristic
SCA : Syndrome coronarien aigu
T : Température
TC : Tronc commun
T_i : Température de l'infusât
TM : Traitement médical
TP : Test de provocation
VE : Estimation visuelle
VG : Ventricule gauche

Liste des figures

Figure 1. Discordances entre degré de sténose coronaire et réduction de la réserve coronaire chez l'animal (A) comparées à l'homme (B).

Figure 2. Schéma illustrant la relation entre luminogramme et réserve coronaire.

Figure 3. Impact de la microcirculation sur la FFR.

Figure 4. Valeur pronostique de la FFR des évènements cardiovasculaires.

Figure 5. Mortalité cardiaque des patients coronarien ou non et étude de la réserve coronaire en scintigraphie.

Figure 6. Illustration de la circulation coronaire.

Figure 7. Déterminants du tonus vasomoteur artériel coronaire.

Figure 8. Autorégulation coronaire au repos et lors d'un stress métabolique.

Figure 9. Ischémie sous endocardique et sous épocardique.

Figure 10. Déterminants des résistances microvasculaires.

Figure 11. Exemple de tracé de FFR.

Figure 12. Diagrammes des flux.

Figure 13. Taux cumulatif d'évènements cliniques à 5 ans dans la zone grise de la FFR.

Figure 14. Taux d'évènement cardiovasculaire par strate de FFR de 0,02 avec régression curviligne.

Figure 15. Courbe Kaplan Meier des patients traités médicalement par groupe de FFR.

Figure 16. Taux d'évènements des patients traités médicalement pour des lésions proximales ou distales dans les différents groupes de FFR.

Figure 17. Illustration du flux coronaire à l'état de base et en hyperémie maximale.

Figure 18. Relation entre la dose d'adénosine IC et la réponse hyperémique au niveau des artères coronaires gauche et droite.

Figure 19. Hyperémie induite par le sang artériel, la solution saline, le produit de contraste et 200 µg d'adénosine IC par rapport à l'hyperémie maximale.

Figure 20. Corrélation entre VE, QCA et FFR.

Figure 21. Courbes ROC des performances diagnostiques de VE des sous-groupes avec accumulation de risque cardiovasculaire de comparé à la FFR.

Figure 22. Courbes ROC des performances diagnostiques de VE chez des patients diabétiques et non diabétiques comparé à la FFR.

Figure 23. Structure du microcathéter de perfusion.

Figure 24. Intérêt de trous latéraux pour la thermodilution coronaire.

Figure 25. Mesure du flux coronaire in vitro par thermodilution.

Figure 26. Coefficient de corrélation et concordance du flux coronaire calculé par thermodilution comparé au flux mesuré.

Figure 27. Mesure du débit coronaire chez l'homme et induction d'une hyperémie.

Figure 28. Illustration des protocoles A, B et C.

Figure 29. Résultats des protocoles A, B et C en valeurs individuelles à gauche et moyenne à droite avec comparaisons par pair.

Figure 30. Schéma illustrant une mesure par thermodilution coronaire dans l'IVA.

Figure 31. Exemple de mesure du débit coronaire maximal et des résistances minimales par thermodilution coronaire.

Figure 32. Reproductibilité des mesures du débit coronaire maximale.

Figure 33. Reproductibilité des mesures de résistance microvasculaire minimales.

Liste des tableaux

Tableau 1. Effets endothélium dépendants, de la stimulation neurogène et des vasodilatateurs sur le tonus vasomoteur des artères coronaires épigardiques et de résistance dans les conditions physiologiques normales et en cas d'athérosclérose.

Tableau 2. Caractéristiques clinique et angiographique des groupes traitement médical et revascularisation.

Tableau 3. Caractéristiques clinique et angiographique du groupe traitement médical (TM) dans les trois strates de FFR (0,70-0,75 ; 0,76-0,80 et 0,81-0,85).

Tableau 4. Comparaisons après régression entre les groupes de FFR des patients traités médicalement.

Liste des publications

Dans ce travail, manuscrits publiés :

1. **Adjedj J**, Toth GG and De Bruyne B. Invasive measures of myocardial perfusion and ischemia. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;57:555-65.
2. **Adjedj J**, De Bruyne B, Flore V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, Toth GG, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR, Wijns W, Barbato E. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2016;133(5):502-8.
3. **Adjedj J**, Toth GG, Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Flore V, Di Gioia G, Barbato E, Muller O, De Bruyne B. Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovascular Interventions* 2015;8(11):1422-30.
4. Johnson NP, Jeremias A, Zimmermann FM, **Adjedj J**, Witt N, Hennigan B, Koo BK, Maehara A, Matsumura M, Barbato E, Esposito G, Trimarco B, Rioufol G, Park SJ, Yang HM, Baptista SB, Chrysant GS, Leone AM, Berry C, De Bruyne B, Gould KL, Kirkeeide RL, Oldroyd KG, Pijls NH, Fearon WF. Continuum of Vasodilator Stress From Rest to Contrast Medium to Adenosine Hyperemia for Fractional Flow Reserve Assessment. *JACC Cardiovascular Interventions* 2016;9(8):757-67.
5. **Adjedj J**, Xaplanteris P, Toth GG, Ferrara A, Pellicano M, Ciccarelli G, Floré V, Barbato E, De Bruyne B. Visual and Quantitative Assessment of Coronary Stenoses at Angiography Versus Fractional Flow Reserve. The Impact of Risk Factors. *Accepté dans Circulation Imaging*.
6. Van 't Veer M, **Adjedj J**, Wijnbergen I, Toth GG, Rutten MCM, Barbato E, Pijls NHJ, De Bruyne B. Novel Monorail Infusion Catheter for Volumetric Coronary Blood Flow Measurement in Humans. In Vitro Validation. *EuroIntervention*. 2016; 12: 701-707.
7. De Bruyne B, MD, **Adjedj J**, Ferrara A, Xaplanteris P, Yuting M, Penicka M, Floré V, Pellicano M, Toth GG, Johnson NJ, Barbato E, Duncker DJ, Pijls NHJ. Saline-Induced Coronary Hyperemia Mechanisms and Effects on Left Ventricular Function. *Circ Cardiovasc Interv*, 10(4). doi: 10.1161/circinterventions.116.004719.

Dans ce travail, manuscrits en soumission :

1. Xaplanteris P, **Adjedj J**, De Bruyne B et al. Coronary thermodilution test-retest reproducibility in humans. *En écriture*.

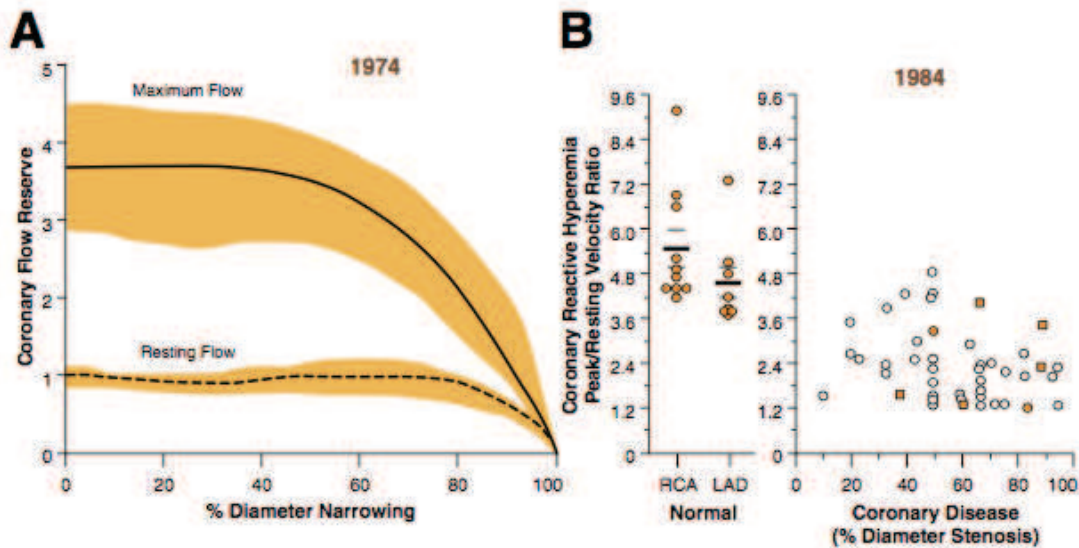
Introduction

La cardiopathie ischémique représente la première cause de mortalité dans le monde d'après l'Organisation Mondiale de la Santé et la deuxième cause de mortalité en France. L'ischémie myocardique se définit par un déséquilibre entre l'apport et les besoins du myocarde en oxygène. En 1974, Lance Gould fut le pionnier dans l'exploration de l'ischémie myocardique en montrant chez l'animal que la réduction du diamètre coronaire au-delà de 50% induisait une réduction du flux coronaire qui diminuait ensuite drastiquement au-delà de 70% de sténose (Figure 1A).¹ Ces conclusions ont conduit à une approche purement anatomique de la détection de l'ischémie myocardique pendant des décennies, guidant l'indication de la revascularisation myocardique au-delà de 50% de sténose coronaire détectée par la coronarographie. Cependant, 10 ans plus tard, la même expérience a pu être reproduite chez l'homme lors d'une chirurgie de pontage aortocoronaire par White (Figure 1B)² et les conclusions de ces travaux étaient différentes de l'expérimentation animale de Gould car elles montraient une absence de corrélation entre le degré de la sténose coronaire et la réduction correspondante du flux myocardique.² Les raisons évoquées étaient les suivantes³ :

- 1) Une sténose coronaire induite lors d'une expérimentation animale est focale, elle ne prend pas en compte l'étendue de la lésion par rapport à l'évaluation du luminogramme lors d'une angiographie coronaire (Figure 2).

- 2) Une sténose induite lors d'une expérimentation animale ne prend pas en compte le remodelage coronaire en réaction à la sténose coronaire elle-même (Figure 2).
- 3) L'expérimentation animale est réalisée sur un myocarde intègre sur le plan de la microcirculation ; or l'âge et les facteurs de risques cardiovasculaires impactent sur la qualité de la microcirculation et donc sur le flux maximal coronaire.

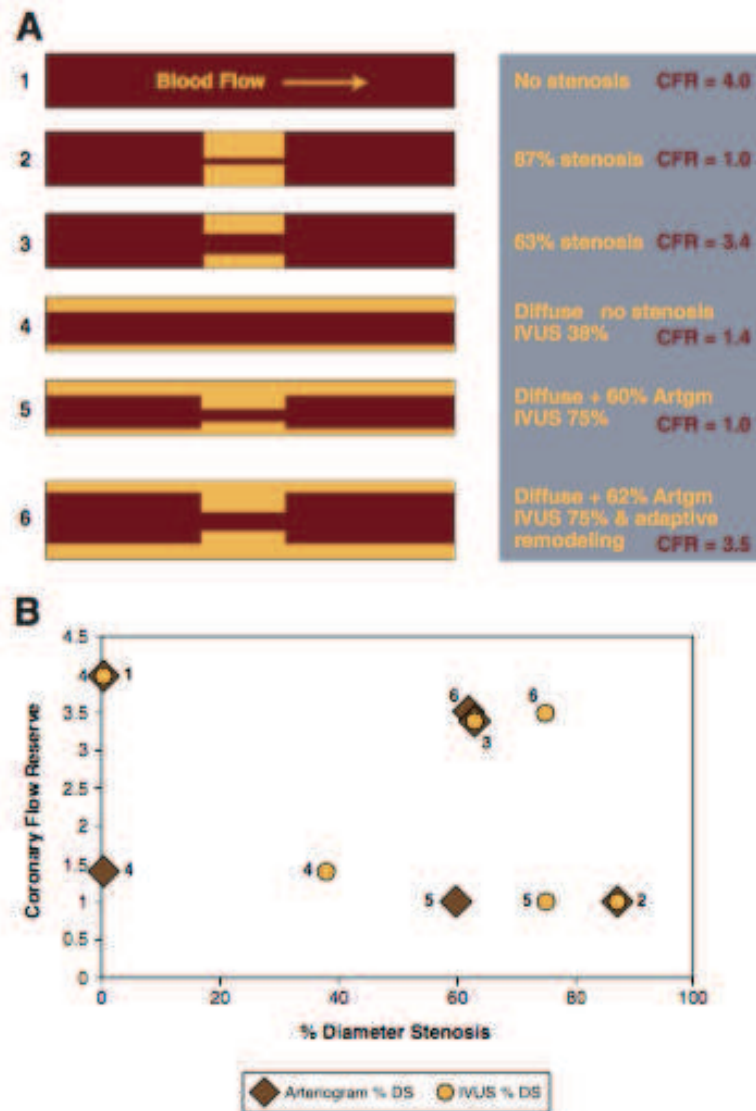
Figure 1. Discordances entre le degré de sténose coronaire et la réduction de la réserve coronaire chez l'animal (A) comparées à l'homme (B).



Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? JACC Cardiovascular imaging 2009;2:1009-23.

Figure 1 : A) Expérimentation animale évaluant la réserve coronaire lors d'une sténose coronaire. Le flux de réserve coronaire (CFR) diminue à partir de 50% de sténose avec une diminution linéaire à partir de 70% de sténose. B) Expérimentation chez l'homme ne montrant pas de corrélation entre le degré de sténose coronaire et le flux de réserve coronaire. A noter une grande variabilité de flux coronaire des artères indemnes de sténose coronaire.

Figure 2. Schéma illustrant la relation entre luminogramme et réserve coronaire.



Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? JACC Cardiovascular imaging 2009;2:1009-23.

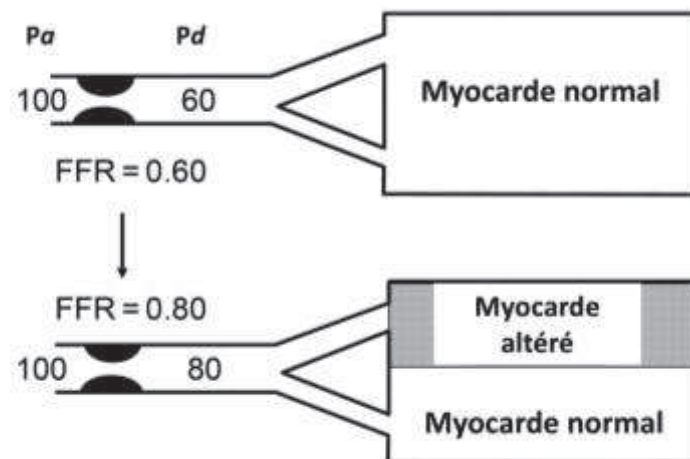
Figure 2 : A) Schéma illustrant les relations entre le degré de sténose coronaire et la réduction du flux coronaire avec B) imagerie endocoronaire (IVUS) et angiographie coronaire.

- 1) Artère coronaire normale avec réserve coronaire normale.
- 2) Artère coronaire avec sténose focale significative et réserve coronaire altérée.
- 3) Artère coronaire avec sténose focale non significative et réserve coronaire préservée.
- 4) Sténose diffuse coronaire et réserve coronaire altérée mais sténose non significative.
- 5) Athérome diffus et sténose focale non significative avec réserve coronaire altérée.
- 6) Athérome diffus et sténose focale non significative avec remodelage adaptatif et réserve coronaire préservée.

Depuis les travaux de White, plusieurs études cliniques^{4,5} ont montré l'intérêt des tests d'ischémie afin de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier de la revascularisation coronaire par rapport au traitement médical. Ces études ont permis d'éviter l'indication à réaliser une coronarographie, ainsi que l'indication à une revascularisation, sans test d'ischémie préalable. Chez les patients atteints d'une athérosclérose coronaire stable, l'étude COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) montre que la revascularisation coronaire guidée par l'évaluation anatomique des sténoses par angiographie coronaire ne réduit pas les événements coronaires par rapport à un traitement médical optimal.⁴ En revanche, les essais randomisés FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) sur la revascularisation myocardique guidée par l'évaluation hémodynamique d'une sténose coronaire par la mesure du fractional flow reserve (FFR) rapportent de meilleurs résultats cliniques que lorsqu'ils sont guidés par la sévérité angiographique seule⁶, ou par rapport à un traitement médical optimal.^{7,8} Toutefois, la revascularisation guidée par FFR comparée à un traitement médical a été contestée en raison du manque d'événements cliniques durs tels qu'un excès de mortalité ou d'infarctus du myocarde (IDM) ou à des biais interventionnels entre les deux groupes.⁹ Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer ces différences. Les procédures de revascularisation ne peuvent notamment pas modifier l'histoire naturelle de la rupture de plaque conditionnée par un phénomène physiopathologique aigu et complexe. L'athérosclérose est diffuse, en plus de la sténose dite coupable détectable par la coronarographie, de sorte que l'intervention mécanique localisée peut ne pas modifier la progression de la maladie à long terme au niveau des autres artères. Enfin, une valeur de FFR « négative » peut être observée au travers d'une sténose coronaire en cas d'altération myocardique sous-jacente post infarctus ou en cas d'atteinte de la

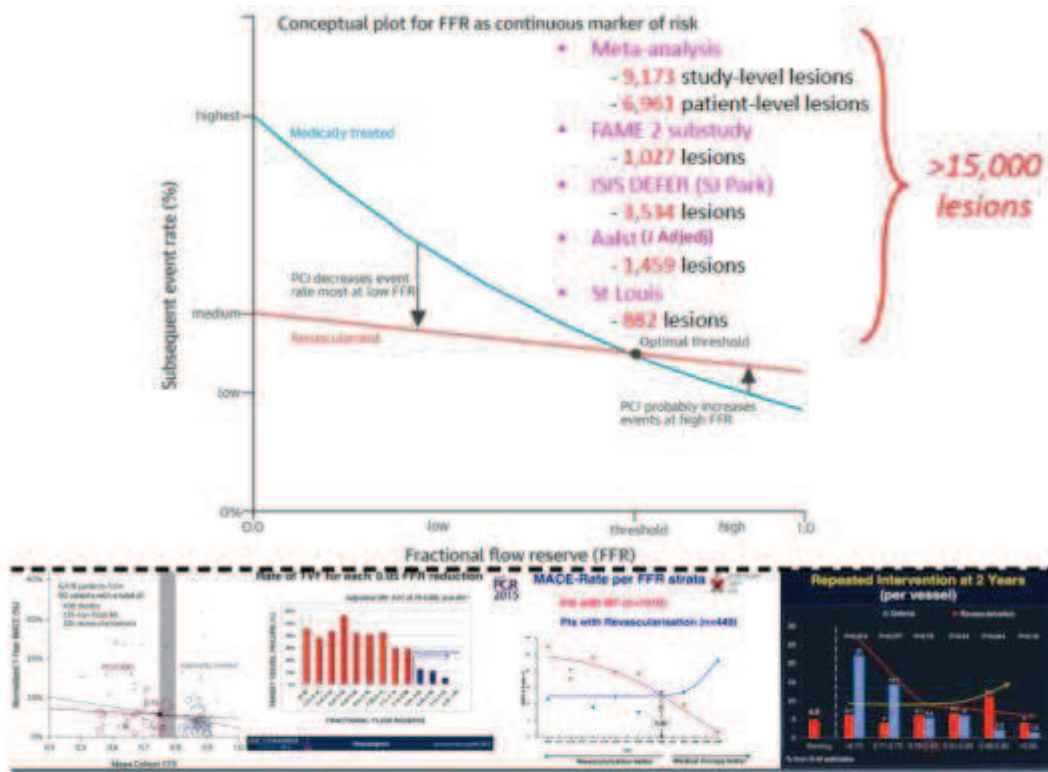
microcirculation (Figure 3). Or à même valeur de FFR le pronostic clinique est potentiellement plus défavorable chez un patient avec une cicatrice d'infarctus ou une atteinte de la microcirculation que chez un patient avec un myocarde sain revascularisé après mesure de la FFR.

Figure 3. Impact de la microcirculation sur la FFR.



Cependant la méta-analyse de Johnson et al.¹⁰ montre qu'il existe bien un lien entre la sévérité de la lésion sur le plan hémodynamique et les évènements cliniques correspondants. Le risque cardiovasculaire est accru de façon continue avec les valeurs de FFR plus basses.¹⁰ Cette valeur pronostique de la FFR corrélée aux évènements cliniques a été retrouvée de la même façon ensuite dans plusieurs études randomisées, et dans des études rétrospectives, soit au total sur plus de 15 000 lésions évaluées (Figure 4). La valeur de la FFR est proportionnellement associée aux taux d'évènements cliniques cardiovasculaires correspondants. La FFR est donc un « outil » de mesure précieux permettant de prédire le bénéfice clinique attendu après revascularisation coronaire.

Figure 4. Valeur pronostique de la FFR des évènements cardiovasculaires.



Adapté de Nils Johnson TCT 2016

Alors que les tests non invasifs ne permettent pas de distinguer la lésion épiscopardique responsable de l'ischémie myocardique et l'atteinte de la microcirculation sous-jacente, la FFR prend en compte la microcirculation et peut prédire le bénéfice clinique attendu de la revascularisation.^{6-8,11, 12} Or, l'atteinte isolée de la microcirculation seule a aussi un impact clinique. Murthy et al, rapportent une mortalité cardiovasculaire équivalente entre les patients diabétiques sans atteinte coronarique épiscopardique mais avec une baisse du flux coronarique comparée aux patients diabétiques ou non diabétiques avec atteinte coronarique épiscopardique isolée.¹³ De plus, les patients diabétiques sans atteinte coronarique épiscopardique avec une réserve coronarique normale ont une mortalité cardiovasculaire aussi faible que les patients non coronariens et non diabétiques (figure 5). Cette étude suggère que l'ischémie myocardique induite par une atteinte de la

microcirculation seule est aussi délétère qu'une ischémie myocardique induite par une sténose coronaire épicaudique en terme de mortalité cardiovasculaire.

Figure 5. Mortalité cardiaque des patients coronariens ou non et une étude de la réserve coronaire en scintigraphie.

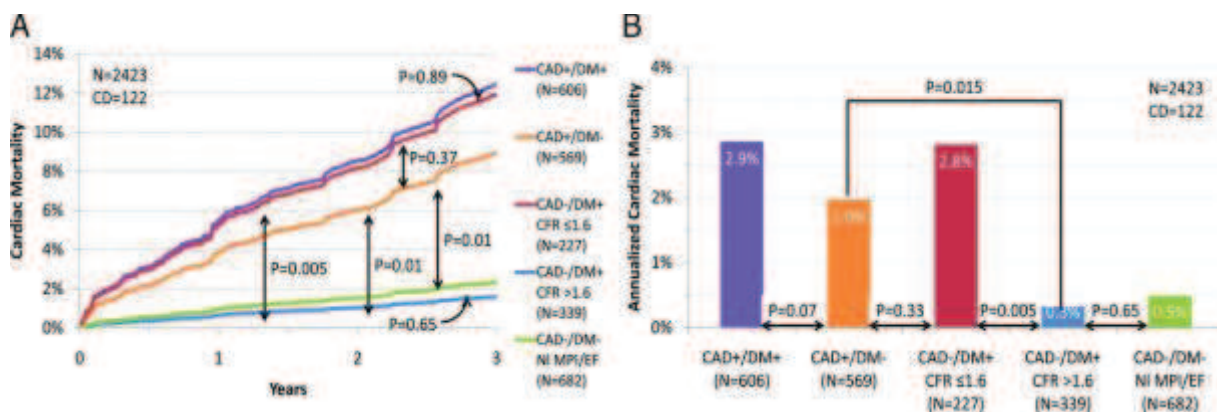


Figure 5 : Mortalité cardiovasculaire (CD) à 3 ans chez 2423 patients avec une coronaropathie ou non (CAD) et un diabète ou non (DM) avec ou sans atteinte de la réserve coronaire (CFR).

Avec le développement du scanner coronaire, l'approche invasive de la détection de la coronaropathie semble limitée si l'on considère l'angiographie coronaire seule. Cependant cette approche invasive permet l'accès à l'ensemble de la physiopathologie coronaire, ce qui n'est pas le cas des tests non invasifs. Une approche à la fois anatomique et hémodynamique permet d'obtenir à la fois le diagnostic et de proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée en pratique clinique.

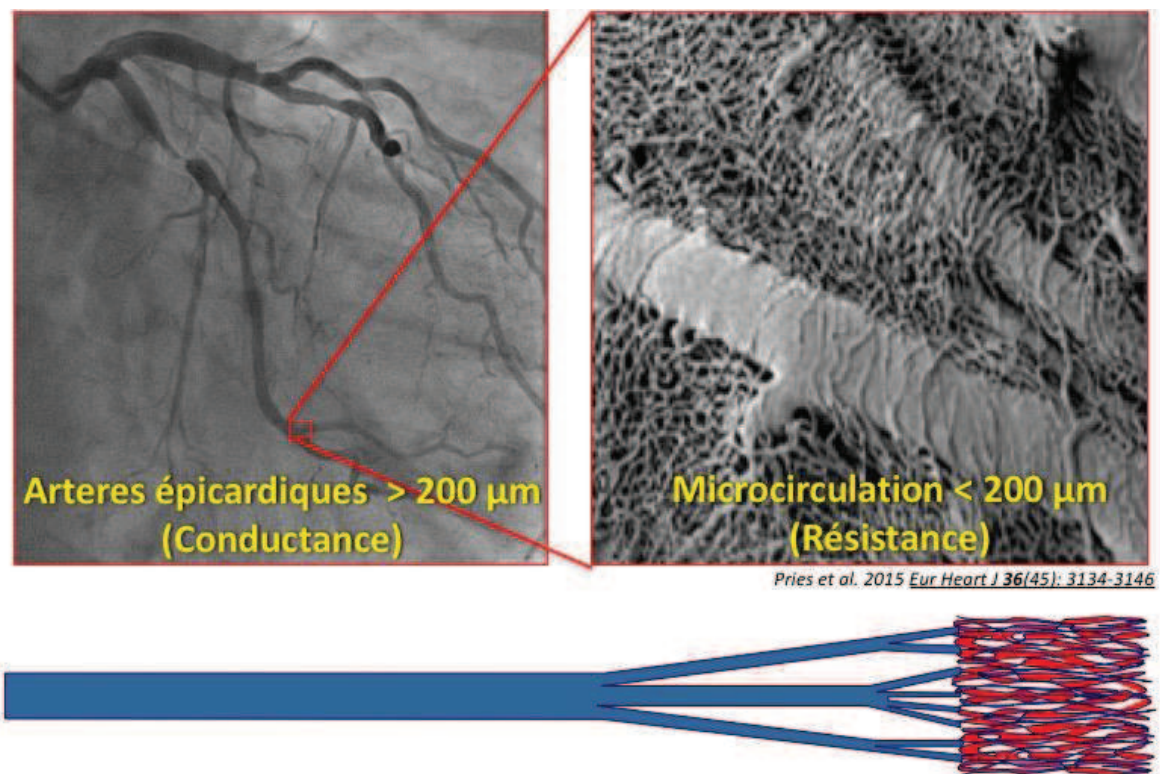
Peu d'outils sont actuellement disponibles en pratique clinique pour évaluer indépendamment l'impact hémodynamique d'une sténose coronaire et le degré d'atteinte de la microcirculation sous-jacente. Notre travail s'est focalisé sur l'approche physiologique de la détection de la coronaropathie stable au sens large. Nous étudierons successivement les principes et méthodes de mesure invasives du flux coronaire segmentaire en pratique clinique chez l'homme afin de mesurer l'ischémie myocardique

induite par une sténose coronaire épigardique. Enfin, nous étudierons l'atteinte de la microcirculation avec une nouvelle méthode de mesure invasive du flux coronaire permettant d'obtenir simultanément le flux coronaire maximal, les résistances microvasculaires minimales et la réduction du flux coronaire maximal liée à une sténose épigardique.

Synthèse bibliographique

La circulation artérielle coronaire est un système complexe doté d'une capacité d'autorégulation très fine afin d'adapter à tout instant le débit coronaire aux besoins myocardiques pour répondre aux besoins énergétiques du myocarde à un exercice physique, un stress et aux agressions extérieures. Il comprend deux compartiments, d'une part la macrocirculation des artères épiscopardiques qui ont un rôle de conductance et qui représentent 5 à 10% du réseau coronaire anatomique. D'autre part, la microcirculation (artères de moins de 200 microns) qui a un rôle de résistance et qui représente 90 à 95% de la résistance vasculaire globale de l'arbre coronaire (Figure 6).¹⁴

Figure 6. Illustration de la circulation coronaire.



Les artères coronaires se composent de trois couches. L'intima, la couche la plus interne et la plus fine qui est constituée de cellules endothéliales en monocouche. Celles-ci ont leur grand axe orienté dans le sens de l'écoulement sanguin. La media, la couche intermédiaire constituée de cellules musculaires lisses (CML) et la couche la plus externe, l'adventice, qui est une structure conjonctive fibreuse où siègent les terminaisons du système nerveux autonome sympathique et les vaisseaux intracoronaires (vasa vasorum).

Le tonus vasomoteur artériel coronaire

La pression de perfusion coronaire est maintenue constante par un système d'autorégulation complexe permettant de réguler finement le débit coronaire aux besoins métaboliques et hémodynamiques du cœur. Le contrôle du tonus vasculaire est assuré par deux systèmes qui sont liés mais qui fonctionnent selon des mécanismes distincts. Celui qui régule la pression de perfusion coronaire en fonction des fluctuations hémodynamiques locales et les contraintes mécaniques externes correspond à l'« autorégulation hémodynamique ». Celui qui régule le débit en fonction des besoins métaboliques du muscle cardiaque, donc dépendant de la consommation myocardique en oxygène, correspond à l'« autorégulation métabolique ».^{15, 16}

Dans la circulation coronaire normale, le tonus vasculaire est activé par l'augmentation du flux sanguin coronaire qui augmente les forces de cisaillement (shear stress) ainsi que la réponse aux substances agonistes circulantes qui vont se lier aux récepteurs des cellules endothéliales.¹⁷ Celles-ci vont stimuler la production de monoxyde d'azote (NO), de facteurs hyperpolarisants endothéliaux (EDHF) ou des produits de l'acide d'eicosatriénoïque-époxy (EETs). Ces substances diffusent dans la

media et induisent la relaxation des CML. La prostacycline (PGI₂) est aussi produite par l'endothélium et diffuse dans les vaisseaux collatéraux pour induire une vasodilatation. A l'inverse, l'endothélium produit de l'endotheline (ET) qui active la protéine C dans les CML pour induire une vasoconstriction coronaire en rétrocontrôle de l'EDHF. Les facteurs impliqués dans la régulation du tonus vasculaire sont résumés dans la figure 7. En cas de dysfonctionnement de l'endothélium, le défaut de production des facteurs de relaxation entrainerait alors une vasoconstriction pathologique (Figure 7 et tableau 1).

Figure 7. Déterminants du tonus vasomoteur artériel coronaire.

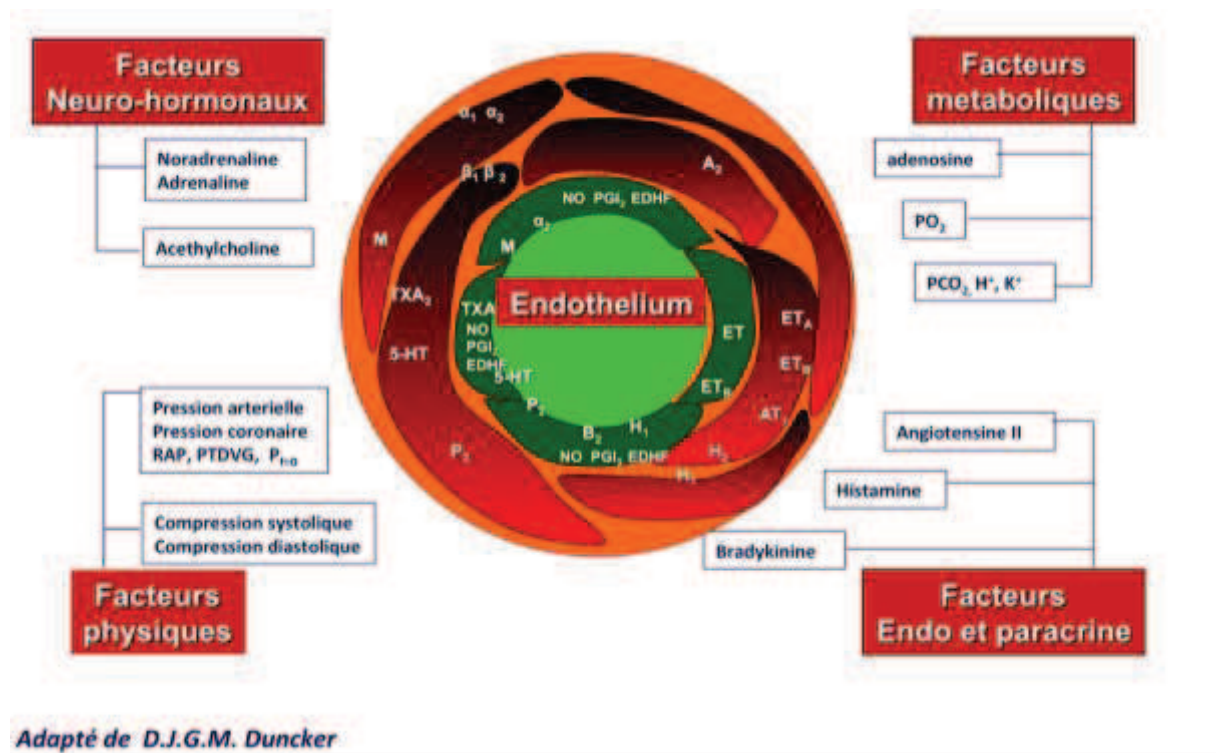


Tableau 1. Effets endothélium dépendants, de la stimulation neurogène et des vasodilatateurs sur le tonus vasomoteur des artères coronaires épiscopales et de résistance dans les conditions physiologiques normales et en cas d'athérosclérose.

SUBSTANCE	ENDOTHELIUM-DEPENDANT	REPONSE NORMALE	ATHEROSCLEROSE
Acétylcholine			
Conduit	NO	Dilatation	Constriction
Résistance	NO, EDHF	Dilatation	Dilatation diminuée
Noradrénaline			
Alpha ₁		Constriction	Constriction
Beta ₂	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Substances plaquettaires			
Thrombine	NO	Dilatation	Constriction
Sérotonine			
Conductance	NO	Constriction	Constriction
Résistance	NO	Dilatation	Constriction
ADP	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Thromboxane	Endotheline	Constriction	Constriction
Agonistes Paracrines			
Bradykinine	NO, EDHF	Dilatation	Dilatation diminuée
Histamine	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Substance P	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Endotheline (ET)			
ET-1	NO	Constriction	Constriction augmentée
Vasodilatateurs			
Adénosine		Dilatation	Dilatation
Regadenoson		Dilatation	Dilatation
Dipyridamole		Dilatation	Dilatation
Papavérine		Dilatation	Dilatation
Nitroglycérine		Dilatation	Dilatation
Inhibiteurs calciques		Dilatation sous maximale	Dilatation

ADP = adénosine diphosphate ; EDHF = facteur hyperpolarisant endothélium dépendant. NO = Monoxyde d'azote.

A) Facteurs endothéliaux

Le monoxyde d'azote (NO) ou dérivé du facteur de relaxation de l'endothélium (EDRF)

Le monoxyde d'azote (NO) est produit par les cellules endothéliales par la conversion enzymatique de la L-arginine en citrulline par la NO synthase de type III (NOS). Le NO endothélial est sécrété en abluminal vers les CML, où il se lie à la guanylate cyclase soluble, augmentant la production locale de cGMP et provoquant la relaxation des CML grâce à une réduction du calcium intracellulaire. Le NO est physiologiquement inactivé par la phosphodiesterase GMPc dépendante. La vasodilatation médiée par le NO est renforcée par les changements cycliques ou pulsatiles du flux sanguin coronaire et de la paroi vasculaire liés au shear stress. La vasodilatation médiée par la voie du NO est altérée dans de nombreux états pathologiques et chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. Ceci se produit par l'intermédiaire de l'inactivation du NO par l'anion superoxyde généré en réponse à un stress oxydant. Une telle inactivation est la caractéristique de l'altération de la vasodilatation médiée par le NO dans l'athérosclérose, l'hypertension artérielle et le diabète.¹⁸⁻²⁰

Facteur hyperpolarisant endothélium dépendant (EDHF)

La production du facteur hyperpolarisant endothélium dépendant (EDHF) est un mécanisme additionnel de vasodilatation de la microcirculation en réponse à des agonistes tels que la bradykinine²¹⁻²⁴ et le shear stress ²⁵⁻²⁸. L'EDHF est produit par l'endothélium, il hyperpolarise les CML et vasodilate les artères en ouvrant les canaux calciques activés par le potassium.

Prostacycline

La prostacycline (PGI₂) est un vasodilatateur coronaire endothélium dépendant. Bien que la prostacycline contribue au tonus vasodilatateur coronaire chez les humains, les inhibiteurs de la cyclooxygénase ne parviennent pas à modifier le débit pendant l'ischémie distale secondaire à une sténose ou à l'augmentation de la consommation d'oxygène en réponse à l'augmentation du métabolisme cardiaque. Cela suggère qu'il est neutralisé par d'autres voies vasodilatatrices compensatoires.²⁹ Contrairement aux artères coronaires de résistance de la microcirculation, l'effet vasodilatateur des prostaglandines est un déterminant important de la circulation collatérale des artères coronaires de résistance. De plus, la production de PGI₂ endothéliale agit comme un antagoniste de l'agrégation plaquettaire.²¹ La PGI₂ a un rôle complémentaire et additif à celui du NO.

Endothéline (ET)

Les endothélines (ET-1, ET-2 et ET-3) sont des facteurs peptidiques de vasoconstriction endothélium dépendants. ET-1 est un puissant constricteur et la vasoconstriction induite par ces substances est prolongée. Les ET ne sont pas impliquées dans la régulation du débit sanguin coronaire dans le cœur normal, mais peuvent moduler le tonus vasculaire lorsque leurs concentrations circulantes augmentent dans certains états physiopathologiques, tels que l'insuffisance cardiaque.³⁰

Substances d'origine plaquettaire

L'endothélium intervient également dans la modulation de l'interaction entre les constituants sanguins, en particulier les plaquettes et la paroi vasculaire.^{31 32 33 34} En présence d'un endothélium sain, les plaquettes activées par différents stimuli libèrent de l'ATP, de l'ADP et de la sérotonine qui vont, en association avec la thrombine, induire la synthèse endothéliale de substances antiagrégantes et anti-adhérentes dont le NO et la PGI₂. L'endothélium joue ainsi un rôle clé dans la prévention de la thrombose et du vasospasme au niveau des vaisseaux sanguins dotés d'une intima normale. En cas d'altération de l'intima, le rôle protecteur de l'endothélium est perdu localement. La thrombine stimule alors directement les plaquettes et la libération de thromboxane A₂. Il en résulte une adhésion et une agrégation des plaquettes à la paroi artérielle. La sérotonine et le thromboxane A₂ provoquent également une constriction directe des CML (Tableau 1).

B) Facteurs neuro-hormonaux

Système nerveux autonome

La modulation de la balance apports-besoins en oxygène du myocarde par le système nerveux autonome sympathique a été retrouvée dans de nombreuses situations physiologiques chez l'animal et chez l'homme. Le système nerveux autonome innerve richement toutes les artères et veines coronaires contribuant non seulement aux changements du débit sanguin coronaire lorsque le travail cardiaque varie, mais aussi au maintien d'une distribution transmurale homogène de ce débit entre l'endocarde et l'épicarde.³⁵ L'activation sympathique cardiaque issue des ganglions stellaires engendre

une augmentation considérable du débit sanguin coronaire avec la présence de nombreux récepteurs α et β adrénergiques au niveau des artères de résistance et des gros troncs coronaires.^{36, 37} Cette augmentation du débit sanguin coronaire est pour la majeure partie indirectement liée à l'autorégulation métabolique secondaire à l'augmentation du travail cardiaque en réponse aux effets chronotropes et inotropes positifs des catécholamines. En revanche, des études montrent qu'une partie non négligeable de l'augmentation du débit coronaire est liée directement aux effets pharmacologiques résultants de la stimulation sympathique.^{38, 39} Ces études ont mis en évidence le concept de tonus α adrénergique vasoconstricteur en compétition en permanence avec la vasodilatation métabolique lorsque le débit sanguin coronaire augmente en réponse à l'activation du système adrénergique, comme lors d'un exercice musculaire. Enfin, la mise en jeu du système sympathique au niveau coronaire est fondamentale pour la répartition homogène du débit sanguin myocardique entre les couches sous-endocardiques et sous-épicaudiques. Sachant que tout allongement de la durée de la diastole favorise la perfusion sous endocardique, celle-ci demeure en équilibre avec la perfusion sous épicaudique tant que la réserve de dilatation des deux couches reste intacte, ce qui est le cas même pour les fréquences cardiaques très élevées.^{35, 40} Cette autorégulation est assurée par le jeu d'un gradient de résistances vasculaires coronaires inverse du gradient de compression extrinsèque de ces artères qui est maximal dans le sous-endocarde en fin de diastole et en début de systole. Ainsi, lors d'une accélération de la fréquence cardiaque mettant en jeu le système nerveux autonome, la durée de la diastole se réduisant et le gradient de pression transmurale allant de l'endocarde vers l'épicarde ayant beau considérablement augmenter, le rapport de perfusion endocarde-épicaudique reste quasi constant du fait de la vasoconstriction α adrénergique des artères coronaires épicaudiques qui est plus

importante qu'au niveau de l'endocarde. Le sang est donc « chassé » de l'épicarde vers les couches profondes de la paroi myocardique.⁴¹ Cette redistribution par autorégulation du débit coronaire a cependant des limites, notamment la perte de la capacité de vasodilatation maximale des couches sous-endocardiques que l'on peut observer lors d'une ischémie myocardique, ou de l'hypertrophie cardiaque.⁴² Dans ces conditions, la vasoconstriction α adrénergique des artères coronaires sous épocardiques ne suffit plus à compenser la compression extrinsèque des vaisseaux et l'hypoperfusion des couches sous-endocardiques. Cette ischémie locale appelée « vol coronaire transmural » s'aggrave lorsque le travail cardiaque augmente et peut s'inverser en administrant un β bloquant qui favorise le remplissage des couches sous-endocardiques en allongeant la diastole et en renforçant le tonus α adrénergique des couches sous-épocardiques. Ce phénomène connu sous le nom de « redistribution des débits coronaires transmuraux » a été observé dans de nombreuses situations pathologiques telles que l'ischémie et l'hypertrophie myocardique et explique pour une large part l'effet bénéfique des β -bloquants dans l'ischémie myocardique.⁴³

Activation Parasymphatique

Bien qu'il existe des récepteurs muscariniques au niveau des artères coronaires de tout calibre^{44, 45}, il n'y a pas de terminaisons nerveuses parasymphatiques au niveau de ces vaisseaux. L'activation pharmacologique des récepteurs muscariniques entraîne une vasodilatation coronaire qui participe à la distribution transmurale du sang coronaire au profit des couches sous-endocardiques.⁴⁶ La stimulation électrique du nerf vague induit notamment une vasodilatation coronaire antagonisée par l'atropine.⁴⁷

C) Facteurs endocrines et paracrines

Différentes études scientifiques ont révélé que l'endothélium peut moduler le tonus du muscle lisse vasculaire par la synthèse et la libération de facteurs vasorelaxants ou vasoconstricteurs. Par ailleurs, l'enzyme de conversion, présente sur la membrane des cellules endothéliales, transforme d'une part l'angiotensine I circulante et inactive en angiotensine II (vasoconstrictrice), et d'autre part la bradykinine active (vasorelaxante) en peptides inactifs. Cet équilibre hormonal permet le maintien et l'autorégulation de la perfusion myocardique.

D) Médiateurs métaboliques des résistances coronaires

Les résistances coronaires sont aussi régulées par un ensemble de facteurs physico-chimiques intégrant, entre autres le flux, la pression, le pH, la PO₂ et le système nerveux autonome. Chacun de ces facteurs contribue à l'adaptation du tonus vasomoteur avec une certaine redondance. De ce fait, le blocage d'un de ces mécanismes ne parvient pas à modifier significativement l'autorégulation coronaire au repos. Cette redondance peut cependant être dépassée ou abolie durant un stress cardiaque comme l'exercice musculaire ou durant un état d'hyperémie maximale.²⁹

Adénosine

Le rôle de l'adénosine en tant que médiateur vasodilatateur de la microcirculation a été largement étudié. L'adénosine est libérée par les myocytes cardiaques lorsque le niveau d'hydrolyse de l'ATP est supérieur à sa synthèse au cours de l'ischémie. Sa production et sa libération augmentent également avec le métabolisme du myocarde. L'adénosine a une demi-vie courte (<10 secondes) due à son inactivation

rapide par l'adénosine désaminase. Il se lie à des récepteurs A2 des CML, augmentant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), qui ouvre les canaux potassiques activés par le calcium.⁴⁸ L'adénosine agit différemment sur les artères coronaires qu'elle vasodilate essentiellement au niveau des artères de taille inférieure à 100 microns.⁴⁹ Bien que l'adénosine n'ait pas d'effet direct sur les artères de résistance de plus grand calibre, notamment les artères épiscopiques, cette vasodilatation induit une augmentation du flux coronaire qui augmente les forces de cisaillement et augmente de façon concomitante la vasodilatation de nature endothélium dépendante et contribue à la chute de la pression artériolaire.⁵⁰ L'adénosine pourrait contribuer à la vasodilatation compensatrice dans des situations de stress lors de l'hypoxie ou lors d'une hypoperfusion aiguë myocardique.²⁹ L'adénosine est largement utilisée en cardiologie interventionnelle pour induire un état d'hyperémie maximale et démasquer un vol coronaire.⁵¹

Canal ATP potassium dépendant (K⁺-ATP)

Les récepteurs des CML sont ioniquement actifs, contribuant ainsi à un tonus vasculaire coronaire dans des conditions de repos. Le blocage des canaux K⁺-ATP par le glibenclamide provoque la constriction des artérioles inférieures à 100 microns, réduit le débit coronaire et accentue l'ischémie myocardique en distalité d'une sténose coronaire en surmontant les mécanismes vasodilatateurs intrinsèques.²⁹ Les canaux K⁺-ATP peuvent moduler le métabolisme coronaire et les réponses autorégulatrices.

Hypoxie

Bien que l'hypoxie soit un stimulus vasodilatateur coronaire puissant, le rôle de

la PO₂ locale dans la régulation des artérioles coronaires demeure encore largement méconnu. Le débit coronaire augmente proportionnellement avec la réduction de la teneur en oxygène artériel (baisse de la PO₂ ou anémie).

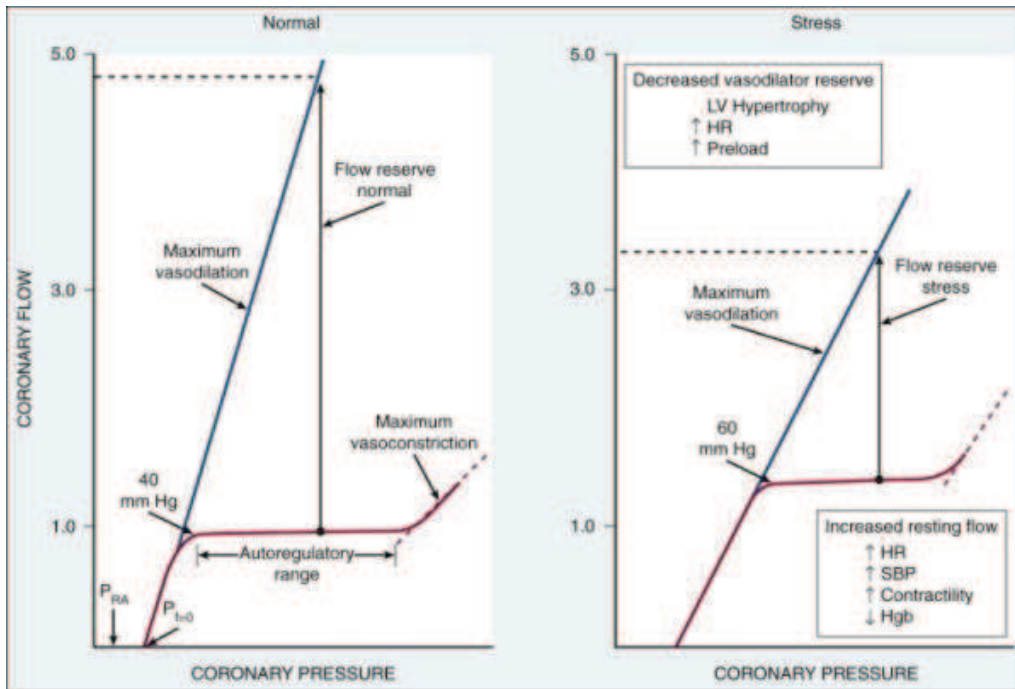
Acidose

L'hypercapnie artérielle (PaCO₂) et l'acidose sont des stimuli puissants pour produire une vasodilatation coronaire indépendante de l'hypoxie. Leur rôle précis dans la régulation locale de la perfusion myocardique reste incertain. Lors d'une ischémie aiguë, il semble probable qu'une partie de la vasodilatation soit due à l'augmentation du métabolisme myocardique et pourrait aussi résulter d'une augmentation de la production de CO₂ myocardique et d'une acidose tissulaire.³⁵

E) Facteurs physiques de l'autorégulation coronaire

L'autorégulation coronaire permet au flux de rester constant avec une large tolérance en dessous de la pression artérielle systémique tant que les déterminants de la consommation myocardique d'oxygène demeurent constants.⁵² Lorsque la pression artérielle est en dessous du seuil d'autorégulation, les résistances artérielles diminuent au maximum et la pression devient alors flux dépendante. Cet état d'hyperémie maximale pourrait démasquer une ischémie sous endocardique. Le flux coronaire physiologique au repos est en moyenne comprise entre 0,7 et 1,0 mL/min/g de myocarde et peut augmenter entre quatre et cinq fois durant l'hyperémie maximale.⁵³ La réserve coronaire est définie comme le rapport entre le flux coronaire maximal divisé par le flux coronaire au repos ou basal.

Figure 8. Autorégulation coronaire au repos et lors d'un stress métabolique.



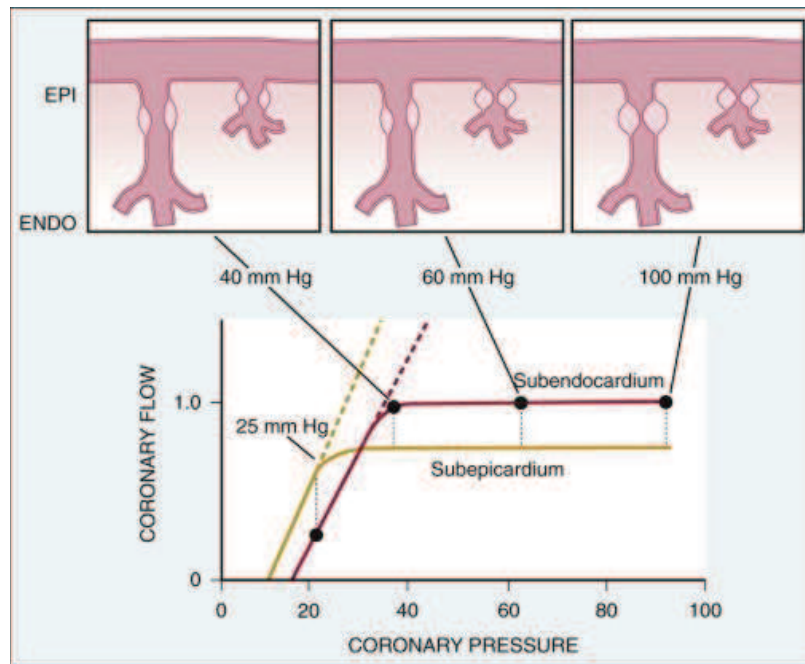
Braunwald's HEART DISEASE ninth edition

Figure 8 : Un cœur sain maintient un flux coronaire constant (Figure 8 côté gauche) tant que les déterminants de la consommation myocardique d'oxygène restent physiologiques (seuil d'autorégulation en rouge). Au-dessous de ce seuil d'autorégulation (pression de 40mmHg), la microcirculation est en état de vasodilatation maximale et le myocarde est soumis à un équivalent d'effort maximal ce qui détermine l'ischémie. La ligne bleue représente la relation entre le flux et la pression intracoronaire en vasodilatation maximale ou hyperémie maximale. Le flux coronaire cesse lorsqu'il atteint un niveau de pression égal à la pression de l'oreillette droite (P_{RA}), appelée la pression de flux zéro ($P_{f=0}$). En état de stress métabolique (Figure 8 côté droit) les résistances microvasculaires augmentent, ce qui réduit la réserve coronaire et les déterminants de la consommation myocardique d'oxygène augmentent. Ces changements réduisent la réserve coronaire par la réduction du rapport entre flux maximal coronaire et le flux de repos. La réduction de la réserve coronaire peut induire de l'ischémie myocardique en diminuant le seuil d'autorégulation.

Certaines études ont montré que le seuil d'autorégulation chez le chien éveillé était de moins de 40 mmHg de pression artérielle moyenne et de 30 mmHg de pression artérielle diastolique.⁵² Ces niveaux de pressions sont similaires chez l'homme en

l'absence de symptôme d'ischémie et de coronaropathie. Le seuil bas de pression d'autorégulation limite l'augmentation de la pression durant un stress métabolique par une compensation du flux ainsi qu'un temps de perfusion réduit.⁵⁴ Le flux coronaire maximal est dépendant et proportionnel à la pression de perfusion coronaire. Le flux coronaire maximal et la réserve coronaire sont réduits avec le raccourcissement de la diastole qui réduit la perfusion sous endocardique comme la tachycardie ou par des facteurs réduisant la perfusion sous endocardique comme l'augmentation de la précharge. La réserve coronaire est également diminuée par les facteurs qui augmentent le flux de repos comme l'hypertension artérielle systémique, la tachycardie et l'augmentation de la contractilité myocardique, ou par des facteurs réduisant l'oxygénation myocardique comme l'anémie ou l'hypoxie. Ainsi, certaines circonstances de stress métabolique comme dans l'hypertrophie myocardique peuvent induire une ischémie sous endocardique en l'absence de toute coronaropathie sous-jacente (Figure 9).⁵⁵

Figure 9. Ischémie sous endocardique et sous épocardique.



Braunwald's HEART DISEASE ninth edition

Figure 9 : Variations transmursales de l'autorégulation coronaire et du métabolisme myocardique. Le sous endocarde présente une plus grande vulnérabilité à l'ischémie (en rouge) comparé au sous épicaire (en jaune). Ceci est reflété par une autorégulation qui est dépassée à des pressions inférieures (40 mmHg pour le sous endocarde contre 25 mmHg pour le sous épicaire). Cette vulnérabilité du sous endocarde est expliquée par une augmentation du flux de repos et de consommation d'oxygène par le sous endocarde ce qui augmente la sensibilité tissulaire aux compressions systoliques car la perfusion sous endocardique est uniquement diastolique. Les artères sous endocardiques sont vasodilatées de façon maximale avant les artères sous épicaïques avec la chute de pression. Cette différence transmurale peut être accentuée par la tachycardie ou une précharge élevée.

Déterminants des résistances microvasculaires

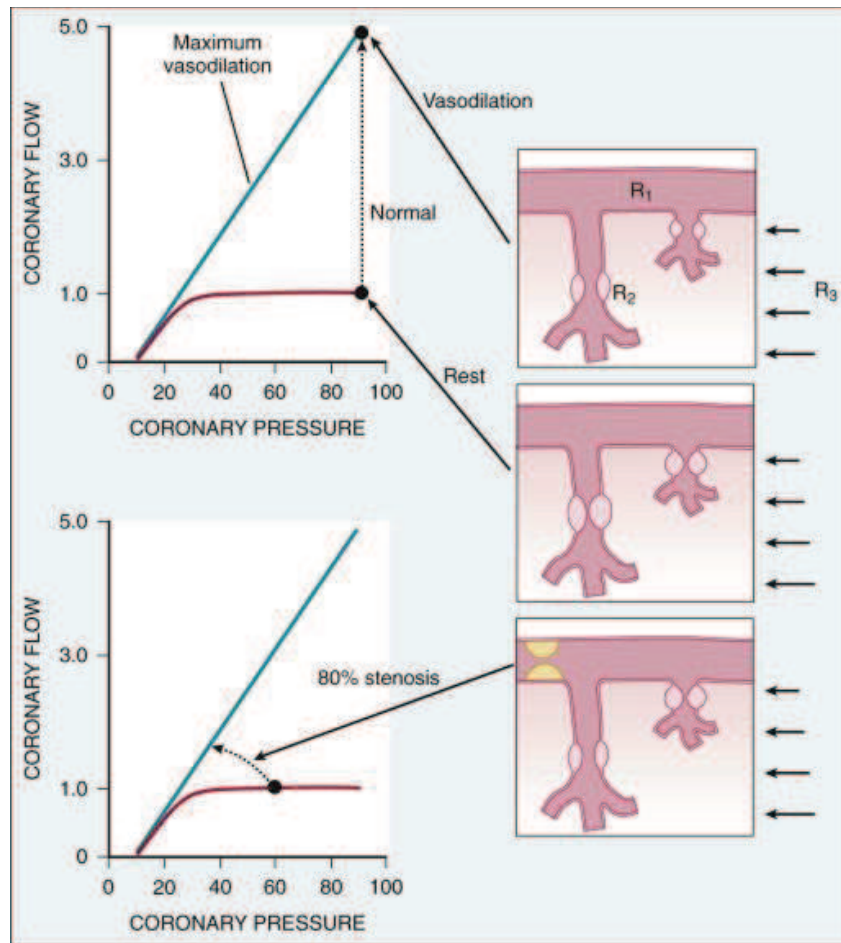
Les résistances à l'écoulement du sang dans la circulation coronaire peuvent être divisées en trois parties (Figure 10). En condition physiologique normale sur des coronaires épicaïques saines, il n'y a pas de chute de pression intracoronaire épicaïque. La première partie des résistances est fixe, les artères coronaires épicaïques (R1) n'ont qu'un rôle de conductance. Avec le développement de l'athérosclérose, le rétrécissement des artères épicaïques peut générer une résistance

et donc une chute de pression intracoronaire épicaudique à l'effort pour les sténoses de plus de 50%. Pour les sténoses de plus de 90%, il y a une limitation du flux coronaire au repos.¹

La seconde partie des résistances est dynamique et dépend de la microcirculation et des artéiodes (R2). La microcirculation représente plus de 90% de l'arbre coronaire et les artères de petit calibre (<200 microns de diamètre) ont une réponse variable aux forces de cisaillement et à la pression de perfusion. Lors de l'hyperémie maximale, les résistances capillaires comptent pour 20% des résistances microvasculaires⁵⁶ qui sont essentiellement déterminées par la taille et la densité de ces artères et qui jouent donc un rôle de résistance. Cette microcirculation est un déterminant majeur de la réserve coronaire.

Enfin la troisième partie est la résistance extravasculaire (R3) liée à la compression du myocarde en systole et qui varie en fonction du cycle cardiaque. Dans l'insuffisance cardiaque les pressions télédiastoliques élevées influent sur la perfusion myocardique par compression passive de la microcirculation pendant la diastole. Cette augmentation de la précharge va augmenter la pression coronaire au-dessus des niveaux de pression veineux.⁵⁷ Pendant la systole, la contraction cardiaque augmente la pression extravasculaire tissulaire myocardique au niveau de la pression du ventricule gauche sous épicaudique. L'augmentation de cette pression durant la systole pourrait entraîner un retour limité de flux artériel sous endocardique et accélérer l'écoulement du sang veineux capillaire.

Figure 10. Déterminants des résistances microvasculaires.



Braunwald's HEART DISEASE ninth edition

Figure 10 : Schéma représentant les différents compartiments des résistances microvasculaires en présence ou non d'une sténose coronaire. R_1 représente les résistances primaires ou épiscopiques qui sont négligeables en l'absence de sténose épiscopique. R_2 représente les résistances secondaires des artérioles au système d'autorégulation afin d'ajuster le flux coronarien aux besoins myocardiques. R_3 représente les résistances tertiaires dépendantes de la compression systolique ces résistances sont plus importantes en sous endocardique qu'en sous épiscopique. Pour un cœur sain, $R_2 > R_3 \gg R_1$. En présence d'une sténose coronaire épiscopique $R_1 > R_3 > R_2$.

Conclusion

Tous ces mécanismes d'adaptation permettent de réguler finement le débit coronaire aux besoins cardiaques qui répondent aux besoins métaboliques au repos comme dans une situation de stress. Bien que ces mécanismes paraissent complexes, l'exploration physiologique de la vasoréactivité des artères coronaires épigardiques, de la sténose coronaire et de la microcirculation, est relativement simple et accessible en pratique clinique.

Objectifs de la thèse

Comme nous l'avons décrit précédemment, la physiologie coronaire est complexe et finement régulée. La compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu permet de mieux diagnostiquer et traiter l'origine d'une ischémie myocardique.

La faible corrélation entre l'estimation du degré de sténose coronaire et l'ischémie myocardique n'est plus à démontrer.^{2, 58-61} De ce fait, l'approche purement anatomique des lésions coronaires pour guider le geste de revascularisation en pratique clinique n'est pas recommandée par les sociétés savantes car elle n'a pas montré de bénéfice clinique.^{4, 62, 63} En revanche, l'approche physiologique des lésions coronaires pour guider la revascularisation par la mesure de la FFR a montré un bénéfice clinique.^{6-8, 11} Nous commencerons par décrire les techniques invasives permettant la détection d'une ischémie myocardique. Ensuite, nous montrerons l'impact clinique de la FFR dans les sténoses intermédiaires. Puis nous montrerons les moyens pharmacologiques pour entraîner une hyperémie et mesurer la FFR en s'intéressant plus particulièrement à l'adénosine intrac coronaire et au produit de contraste intrac coronaire. Nous montrerons les performances limitées de la prédiction d'une sténose coronaire hémodynamiquement significative par angiographie coronaire en estimation visuelle ou automatisée. De plus, l'impact des facteurs de risques cardiovasculaires tels que le diabète, réduisent ces performances diagnostiques à celle de la ligne de chance pour des sténoses coronaires comparables.

Enfin, nous montrerons dans ce travail l'intérêt d'un nouveau cathéter de perfusion intrac coronaire permettant de mesurer par thermodilution à la fois le flux

coronaire segmentaire, les résistances microvasculaires et l'impact d'une sténose coronaire sur le flux par la mesure de la FFR. Nous décrivons les principes de cette méthode de mesure avec le cathéter de perfusion par trois études montrant :

- La performance de cette méthode de mesure in vitro avec le cathéter de perfusion sur un cœur artificiel.
- La mesure chez l'homme et la découverte d'un déclenchement de l'hyperémie par perfusion d'une solution saline intrac coronaire au travers de ce cathéter par un probable mécanisme de shear stress.
- La reproductibilité chez l'homme de cette mesure avec le cathéter de perfusion.

L'objectif global de ce travail est de montrer l'intérêt clinique du dépistage invasif des patients avec une suspicion d'atteinte coronaire et qu'il y a potentiellement bien plus à voir qu'une angiographie coronaire lors d'une procédure de coronarographie avec ces méthodes de mesure invasives du flux coronaire segmentaire en pratique clinique.

Chapitre 1. Mesures invasives de la perfusion myocardique et de l'ischémie en pratique clinique.

Mesures invasives de la perfusion myocardique et de l'ischémie en pratique clinique.

Plusieurs méthodes existent pour évaluer la perfusion myocardique et l'ischémie. Elles ont toutes pour finalité de mesurer la perfusion myocardique et de quantifier le degré d'ischémie en intracoronaire. Certaines méthodes diffèrent sur le plan conceptuel en calculant le rapport entre le flux coronaire en hyperémie divisé par le flux coronaire au repos (CFR) ou en calculant le rapport entre le flux coronaire en hyperémie en aval d'une sténose divisé par celui en amont (FFR). Des méthodes diffèrent sur le plan technologique pour mesurer le rapport entre le flux coronaire maximal au travers d'une sténose divisé par le flux maximal sans sténose en évaluant les vitesses intracoronaires par doppler intracoronaire ou en mesurant la pression intracoronaire en état d'hyperémie maximale. D'autres méthodes tentent de s'affranchir de l'état d'hyperémie maximale pour mesurer le rapport entre le flux coronaire maximal au travers d'une sténose divisé par le flux maximal sans sténose en mesurant ces différences de pressions au repos ou en fin de diastole (iFR), période du cycle où les résistances microvasculaires seraient minimales et équivalentes au flux en état d'hyperémie maximale. Enfin, les méthodes basées sur le principe de thermodilution coronaire évaluent les résistances microvasculaires en indice (IMR) ou en valeurs absolues (thermodilution coronaire). Dans ce travail de revue, nous décrivons les principales méthodes de mesure de la perfusion myocardique et de l'ischémie, et abordons leurs avantages et inconvénients en pratique clinique.

Chapitre 2. Impact clinique de la FFR dans les sténoses intermédiaires.

Introduction : définition et mesure de la FFR

Définition

La fractional flow reserve (FFR) est définie comme le rapport entre le flux myocardique maximal en distalité d'une sténose coronaire divisé par le flux myocardique maximal sans sténose. En d'autres termes la FFR nous donne le degré de réduction du flux maximal coronaire lié à une sténose épicaudique et permet ainsi de prédire le bénéfice de la revascularisation en terme de gain de flux myocardique maximal.

Calcul

Il a été démontré que la FFR définie comme un rapport de deux flux est équivalent au rapport des pressions (P_d est la pression distale divisé par P_a la pression aortique) en état d'hyperémie maximale.⁷⁸ Pour une pression coronaire supérieure à 40mmHg, une relation linéaire entre le flux et la pression coronaire a été établie (Figure 8). Dans les artères épicaudiques indemnes de sténoses coronaires, les pressions P_a et P_d sont égales, chaque patient et chaque segment coronaire étant son propre contrôle.⁷⁹ Ainsi la FFR est un indice de flux mesuré par un rapport de pressions en hyperémie maximale.⁵²

Démonstration simplifiée du calcul de la FFR ⁸⁰

1. La Fractional flow reserve est définie comme le rapport entre le flux myocardique maximal au travers d'une sténose (Q_s) divisée par le flux myocardique maximal sans sténose (Q_n).

$$FFR = \frac{Q_s}{Q_n}$$

2. D'après la loi d'Ohm le flux (Q) peut être exprimé comme le rapport entre la pression P et les résistances R ($Q = P/R$). P_a étant la pression aortique sans sténose coronaire, P_d la pression en distalité d'une sténose coronaire et P_v la pression veineuse.

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)/R}{(P_a - P_v)/R}$$

3. Les mesures étant réalisées en état d'hyperémie maximale les résistances sont minimales et égales on peut donc simplifier l'équation.

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)}{(P_a - P_v)}$$

4. La pression veineuse étant dix fois moins importante que la pression artérielle son influence peut être négligée.⁸¹

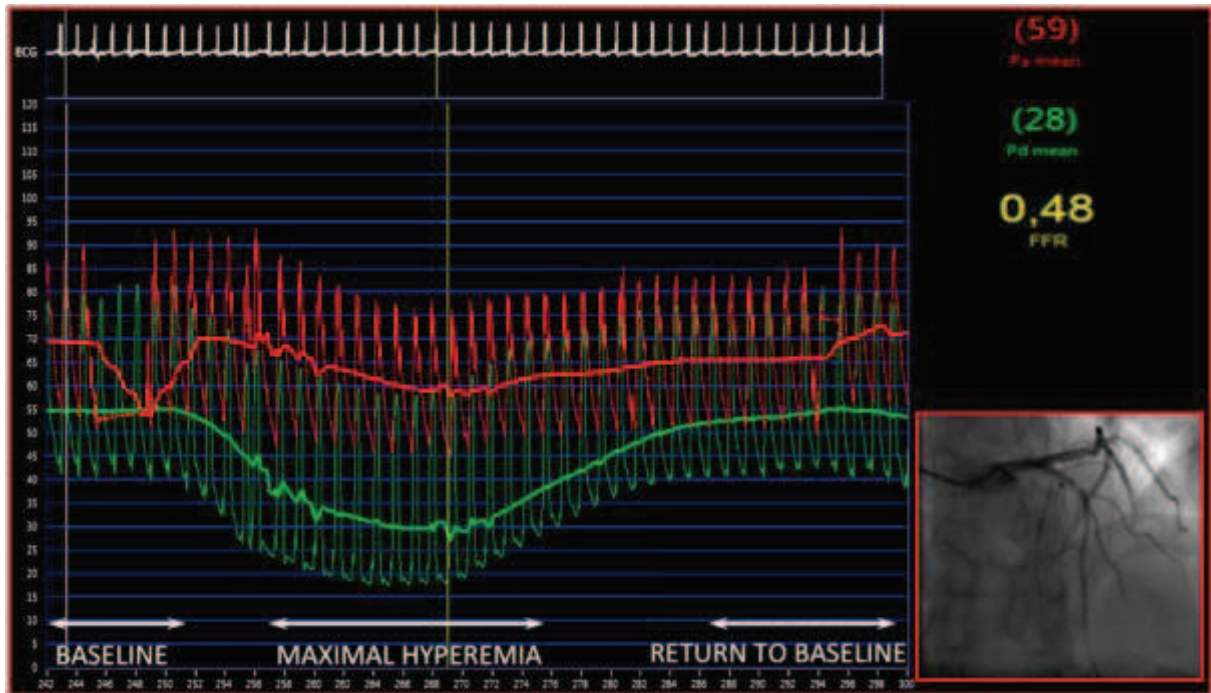
$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

La précision de la mesure de la FFR dépend de l'abolition des mécanismes responsables du contrôle du flux myocardique. Cette mesure est donc effectuée après injection de dérivées nitrés et en état d'hyperémie maximale par administration d'adénosine afin d'obtenir une vasodilatation maximale des artères épicaudiques et de la microcirculation.

Méthode de mesure

La pression aortique (P_a) est mesurée par le cathéter guide. La pression distale (P_d) est mesurée par un guide coronaire mesurant 0,4 mm de diamètre doté d'un capteur de pression en distalité au niveau du marqueur radio opaque. Le guide est avancé avec le capteur de pression positionné à la sortie du cathéter guide afin d'égaliser les deux pressions (P_d et P_a). Puis le guide est placé en distalité de la lésion coronaire à évaluer. Le guide coronaire peut être positionné dans les différents segments coronaires et mesurer plusieurs lésions coronaires une à une. En conséquence, la résolution spatiale de la mesure de la FFR est plus grande que les tests non invasifs. L'état d'hyperémie maximale est généralement obtenu après administration d'adénosine par voie IV de 140 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ou IC de 100 μg pour la coronaire droite et 200 μg pour la coronaire gauche.⁵¹ La valeur de FFR retenue est la valeur minimale obtenue pendant l'état d'hyperémie stable (Figure 13). Enfin, le guide est repositionné dans sa position initiale au niveau du cathéter guide afin de vérifier une éventuelle dérive de la pression ou défaut d'égalisation.

Figure 11. Exemple de tracé de FFR.



Adjedj J, Toth GG, De Bruyne B. Invasive measures of myocardial perfusion and ischemia. *Progress in cardiovascular diseases* 2015;57:555-65.

Figure 11. En rouge la pression aortique, en vert la pression coronaire distale, en jaune la valeur de FFR.

Valeur de la FFR, signification et décision thérapeutique en pratique clinique

La FFR est un test diagnostique invasif permettant d'évaluer le potentiel ischémique d'une sténose coronaire épicaudique. Dans ce travail publié dans la revue *Circulation*, la FFR a été évaluée en comparaison des tests non invasifs afin d'établir la valeur pour laquelle la revascularisation coronaire était ou non indiquée. Tous les patients avaient eu une épreuve d'effort, une échographie sous dobutamine et une scintigraphie objectivant une ischémie. Une coronarographie était réalisée avec mesure de la FFR. Après revascularisation, les trois tests non invasifs étaient de nouveau réalisés afin de confirmer leurs négativations. Ainsi une valeur seuil de FFR de $<0,75$ déterminant l'indication à une revascularisation était retenue avec une sensibilité de 88%, une spécificité de 100%; une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 93%.⁸² A cette valeur seuil $<0,75$ de FFR était associée une absence de signe d'ischémie et pouvait donc être considérée comme la valeur seuil pour guider l'indication à une revascularisation coronaire. Cependant, la valeur de FFR de 0,80 a aussi été largement adoptée en pratique clinique suite aux études multicentriques menées avec ce nouveau seuil⁶ et aux recommandations des sociétés de cardiologie européenne et américaine.^{62, 66} Une « zone grise » entre 0,76 et 0,80 de FFR était décrite pour laquelle l'indication de la revascularisation restait débattue. Dans cette étude nous avons évalué l'impact clinique des patients revascularisés ou traités médicalement avec une FFR dans et autour de la zone grise.

Matériel et méthode

De février 1997 à juin 2013, nous avons rétrospectivement inclus uniquement les patients avec une sténose coronaire unique sur un seul segment coronaire, avec une

mesure de la FFR dont la valeur était comprise entre 0,70 et 0,85.⁸³ Nous avons exclu chez ces patients les antécédents de chirurgie cardiaque et les patients avec une resténose intrastent. Nous avons défini trois groupes de patients en fonction des valeurs de FFR: 0,70 à 0,75, 0,76 à 0,80 et 0,81 à 0,85. Les patients étaient traités médicalement (TM) ou avaient eu une revascularisation (REV) par angioplastie ou pontage aortocoronaire. Les données étaient analysées en fonction du segment coronaire atteint (proximal versus distal), du traitement médical ou de la revascularisation et des groupes de valeur de FFR. Nous avons classé les segments artériels selon la classification de l'American Heart Association modifiée pour les études Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) and Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX).^{84, 85} La localisation des lésions était définie comme proximale pour les segments 1, 2, 5, 6, 7, 11 et 12 et distale pour les segments 3, 4, 8, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 15 et 16. Le traitement était défini comme « revascularisation » si les patients avaient eu une angioplastie coronaire ou un pontage aortocoronaire dans les trois mois après la mesure de la FFR. Le TM était défini comme l'absence de revascularisation et l'instauration d'un traitement médical optimal dans les trois mois après la mesure de la FFR. Les critères d'évaluations étaient : les événements cardiovasculaires majeurs et un critère composite comprenant la mortalité totale et l'infarctus du myocarde à 5 ans de suivi. Les événements cardiovasculaires majeurs étaient définis comme la survenue d'un décès, d'un décès d'origine CV, d'un IDM, d'une revascularisation dans le segment coronaire mesuré à 5 ans de suivi. Le suivi était réalisé par appel téléphonique et en consultant les dossiers cliniques des patients. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique du centre cardiovasculaire de Aalst en Belgique.

Procédure de coronarographie et mesure de la FFR

Lors d'une procédure de coronarographie, après administration d'une dose d'héparine non fractionnée de 100 UI/Kg, un guide de pression 0,04 mm (Pressure Wire, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) était introduit au travers d'un cathéter guiding coronaire 6 Fr et placé en distalité de la lésion coronaire étudiée. Une administration de dérivés nitrés IC était systématiquement réalisée avant toute mesure de FFR. Tous les patients ont eu une hyperémie maximale induite par l'administration d'adénosine IC (100 à 200 µg) ou IV (140 µg /kg/min). Les pressions dans l'aorte et dans la coronaire explorée (en distalité de la sténose) étaient simultanément enregistrées. La mesure de la FFR était calculée comme le rapport entre la pression moyenne en distalité divisée par la pression aortique moyenne à l'état d'hyperémie maximale. Lorsque la FFR a été mesurée plusieurs fois dans la même position et la valeur minimale de FFR a été systématiquement prise en compte dans notre étude.

Analyse statistique

La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant un test t de Student non apparié pour les variables continues, un test de Chi² ou un test de Fisher exact pour les comparaisons des variables catégorielles selon la taille des groupes. Les valeurs de p étaient considérées comme significatives si < 0.05. Des courbes de survie cumulée Kaplan-Meier (KM) ont été générées et la différence entre les groupes était comparée par un test de Log Rank. Un modèle de régression proportionnelle de Cox a été utilisé pour estimer les hazard ratios (HR) des événements CV majeurs et la mortalité totale selon les strates de FFR dans le groupe TM. Toutes les variables significatives (p<0.05)

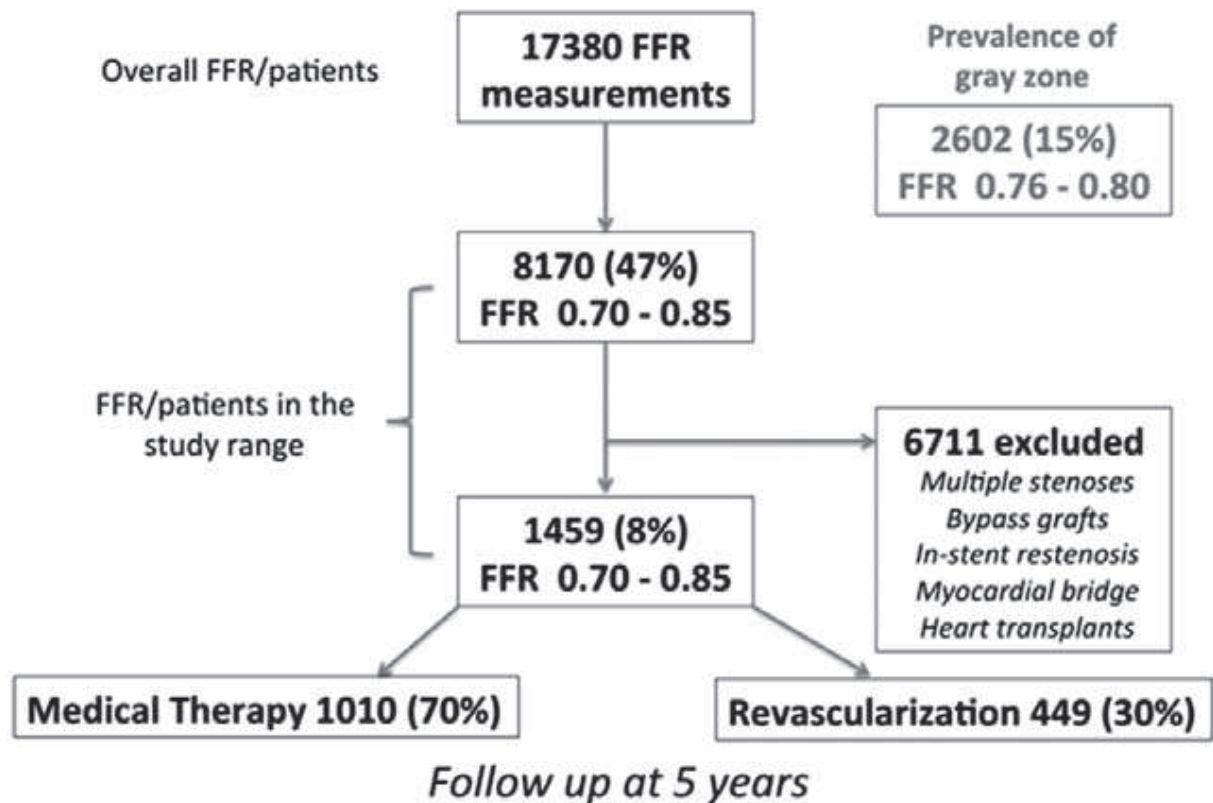
en analyse univariée étaient ajustées au sexe, à l'âge et à l'indice de masse corporelle (IMC) en analyse multivariée. Les hazard ratio étaient reportés avec un intervalle de confiance de 95% (IC). Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS version 21.0 (SPSS, Inc).

Résultats

Description de la population

Durant la période de l'étude, 17380 mesures de FFR ont été réalisées dans notre centre. La prévalence de la FFR dans la zone grise dans notre étude était de 15% de nos mesures. Nous avons sélectionné 8170 mesures de FFR avec des valeurs entre 0,70 et 0,85. Parmi ces mesures, 6711 ont été exclues pour multiples mesures de la même lésion, plusieurs coronaires atteintes, plusieurs segments coronaires atteints, antécédents de pontage aortocoronaire, de resténose intrastent, de pont myocardique ou de transplantation cardiaque. Finalement, 1459 patients avec un seul segment coronaire atteint avec une valeur de FFR entre 0,70-0,85 ont été inclus dans notre étude. Dans cette population 449 (30%) patients ont été revascularisés et 1010 patients ont été traités médicalement (Figure 12). Dans le groupe revascularisation 105 (23%) patients ont été traités par pontage aortocoronaire et 344 (77%) patients par angioplastie. La revascularisation a été choisie lorsque la valeur de la FFR était entre 0.70-0.75 chez 200 patients (79%), entre 0.75-0.80 chez 187 patients (41%) et 0.81-0.85 chez 62 patients (8%).

Figure 12. Diagrammes des flux.



Adjedj J, De Bruyne B, Flore V et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2016;133:502-8.

Caractéristiques clinique et angiographique

Excepté plus de patients masculins et plus jeunes dans le groupe REV ($p=0,002$ et $p=0,05$) par rapport au groupe TM, le reste des caractéristiques cliniques des patients était similaire dans les deux groupes. Comparé au groupe TM, les patients dans le groupe revascularisation avaient des sténoses significativement plus serrées (53 versus 42%, $p<0,05$), des diamètres minimums et des valeurs de FFR significativement plus basses, (respectivement 1.42 versus 1.58mm, $p<0,05$ et 0,76 versus 0,81, $p<0,05$). Les caractéristiques cliniques et angiographiques des deux groupes sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques clinique et angiographique des groupes « traitement médical » (TM) et « revascularisation » (REV).

Caractéristiques cliniques	Groupe TM	Groupe REV	Valeur de p
Patients (N)	1010	449	
Age (années)	66±10,4	65±10,7	0,05
Sexe (% masculin)	641 (63%)	323 (72%)	0,002
Facteurs de risques (%)			
Diabète	236 (23%)	110 (24%)	0,874
Hypertension	514 (51%)	224 (50%)	0,685
Hypertension traitée	418 (41%)	192 (43%)	0,765
Dyslipidémie	583 (57%)	257 (57%)	0,335
Dyslipidémie traitée	172 (17%)	58 (13%)	0,082
Tabagisme actif	91 (9%)	41 (9%)	0,514
Antécédent familiaux CV	189 (19%)	80 (18%)	0,742
Indice de masse corporel	27,6±12	27,7±5	0,872
Caractéristiques angiographiques			
Sténose (%)	42±13	53±14	<0,0001
Diamètre de référence (mm)	2,7±0,6	2,8±0,9	0,406
Diamètre minimale de la lumière (mm)	1,58±0,5	1,42±0,5	<0,0001
Longueur de la lésion (mm)	16±24	13±12	0,309
FFR	0,81±0,03	0,76±0,04	<0,0001
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	67±17%	64±17%	0,062

Dans le groupe TM les patients avaient des caractéristiques cliniques similaires pour les trois strates de FFR, excepté plus d'hommes dans les strates de FFR 0.70-0.75 (78%), 0.76-0.80 (70%) et que 0.81-0.85 (60%) p=0.003. Dans le groupe TM, par définition, les différentes strates de FFR étaient associées à des sténoses plus serrées

avec des valeurs de FFR plus basses. Les caractéristiques cliniques et angiographiques des patients dans le groupe TM et leurs trois strates sont résumées dans la tableau 3.

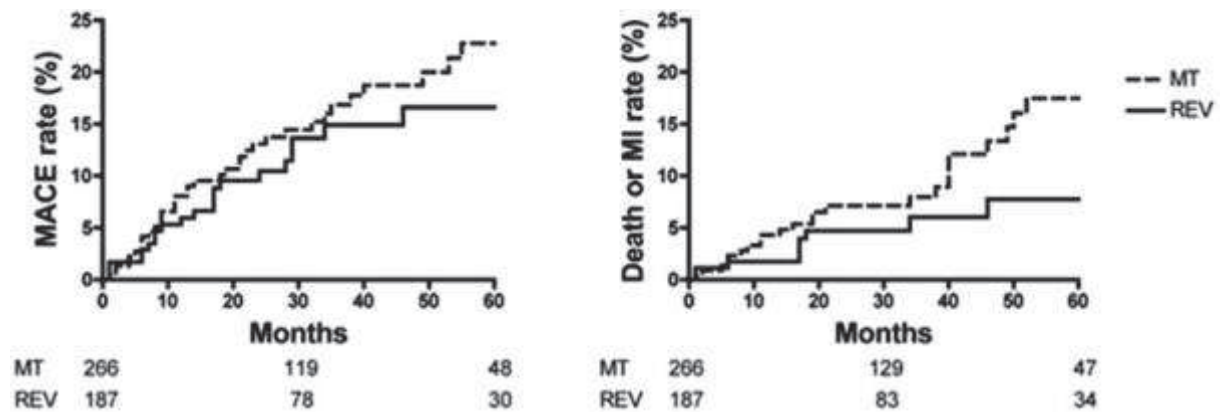
Tableau 3. Caractéristiques clinique et angiographique du groupe traitement médical (TM) dans les trois strates de FFR (0,70-0,75 ; 0,76-0,80 et 0,81-0,85).

Groupe TM Strates FFR	0,70-0,75	0,76-0,80	0,81-0,85	Valeur de p
Patients (n)	53	266	691	
Age (années)	66±7	63±8	65±11	0,887
Sexe (% masculin)	41 (78%)	184 (70%)	416 (60%)	0,003
Facteurs de risque (%)				
Diabète	11 (21%)	64 (24%)	161 (23%)	0,786
Hypertension	29 (54%)	145 (55%)	340 (49%)	0,784
Hypertension traitée	25 (47%)	120 (46%)	273 (40%)	0,913
Dyslipidémie	32 (60%)	152 (57%)	399 (58%)	0,973
Dyslipidémie traitée	5 (9%)	41 (15%)	126 (18%)	0,148
Tabagisme actif	2 (4%)	23 (9%)	66 (9%)	0,222
Antécédent familiaux CV	12 (22%)	51 (19%)	126 (18%)	0,998
Indice de masse corporelle	28±4	27±5	28±5	0,45
Caractéristiques angiographiques				
Sténose (%)	54±11	46±11	40±11	<0,0001
Diamètre de référence (mm)	2,5±0,6	2,6±0,6	2,8±0,8	0,134
Diamètre minimal de la lumière (mm)	1,1±0,3	1,8±1	1,6±0,6	0,001
Longueur de la lésion (mm)	10±4	14±6	12±5	0,358
FFR	0,72	0,78	0,83	<0,0001
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	65±20%	64±18%	68±14%	0,655

Évènements cliniques dans le groupe traitement médical comparé au groupe revascularisation

Le suivi clinique moyen était de 3,3 ans. Les taux d'évènements CV majeurs observés entre les groupes TM et REV étaient similaires, respectivement de 10,3 versus 12,7% (p=0,268). En comparant les strates de FFR dans le groupe TM comparé au groupe REV, nous avons observé significativement plus d'évènements CV majeurs dans la strate FFR 0,70-0,75 comparé au groupe REV, respectivement 22,6 contre 12,7% (p=0,047). Il n'y a pas de différence observée en terme d'évènements CV majeurs dans la strates FFR 0,76-0,80 comparé au groupe REV respectivement de 13,9 contre 12,7% (p=0,804). Le taux d'évènements CV majeurs observé était significativement inférieur dans la strate de FFR 0,81-0,85 comparé au groupe REV respectivement de 8,4 contre 11,8% (p=0,023). En considérant uniquement les patients dans la zone grise, les évènements CV (log-rank, 0,87; p=0,3) et décès ou IDM (log-rank, 2,96; p=0,08) n'étaient pas significativement différents à 5 ans entre le traitement médical et la revascularisation. (Figure 13) Cependant, nous observons une tendance à un bénéfice à 5 ans chez les patients revascularisés par rapport aux patients traités médicalement.

Figure 13. Taux cumulatif d'évènements cliniques à 5 ans dans la zone grise de la FFR.

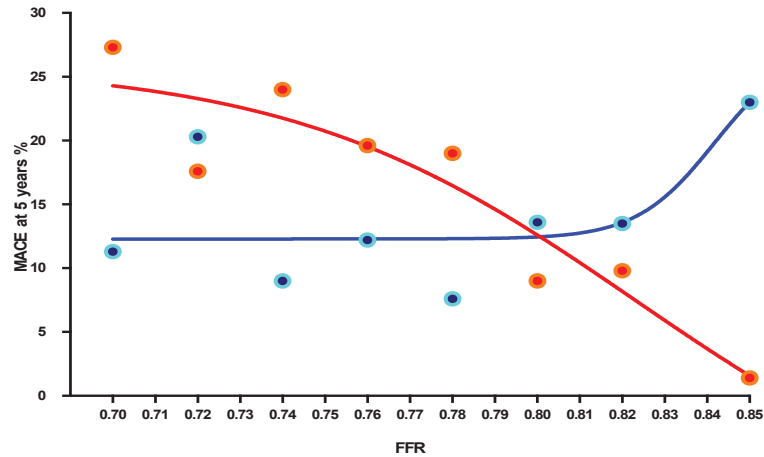


Adedj J, De Bruyne B, Flore V et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2016;133:502-8.

Figure 13. Taux cumulatif (%) d'évènement cardiovasculaire majeur (log-rank, 0.87; p=0.3) et décès ou infarctus (log-rank, 2.96; p=0.08) dans la zone grise des patients traités médicalement ou revascularisés avec une FFR dans la zone grise. MACE : évènements cardiovasculaire majeur ; MI : infarctus du myocarde ; MT : traitement médical et REV : revascularisation.

Nous avons analysé les taux d'évènements CV majeurs par décimale de FFR entre les valeurs 0,70-0,85 avec une régression curviligne dans les groupes MT et REV. Les taux d'évènements CV majeurs des groupes MT et REV se croisent pour une valeur de FFR = 0,80 (Figure 14).

Figure 14. Taux d'évènement cardiovasculaire par strate de FFR de 0,02 avec régression curviligne.



Adjedj J. FFR grey zone and clinical outcome. EuroPCR 2015.

En bleu le groupe revascularisation, en rouge le groupe traitement médical. Les lignes se croisent pour une valeur de FFR égale à 0,80.

Evènements cliniques du groupe traitement médical dans les trois strates de FFR

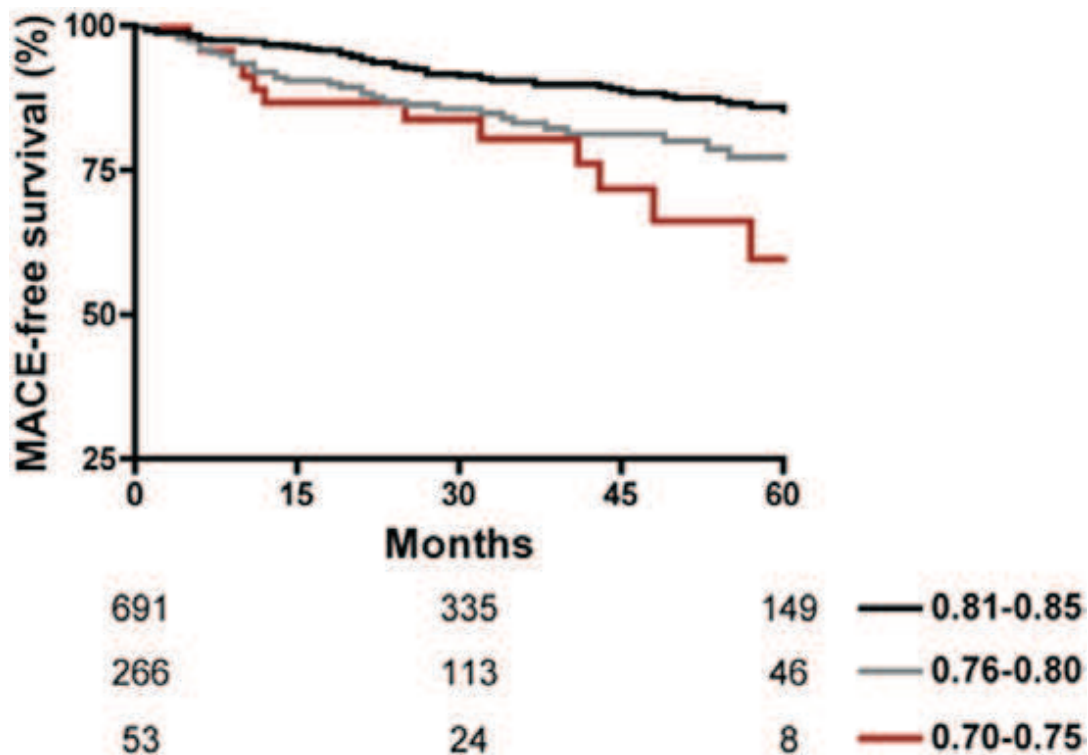
Les taux d'évènements CV majeurs augmentent avec les valeurs de FFR plus basses dans les trois strates de FFR 0,70-0,75, 0,76-0,80 et 0,81-0,85 respectivement 22,6, 13,9 et 8,5% ($p < 0,001$). L'analyse de régression de Cox en univariée montre que plus la valeur de FFR est haute, plus le taux d'évènements CV majeurs diminue. Nous observons la même chose après ajustement en multivarié avec l'âge, le sexe et l'IMC. De plus, la mortalité totale et la mortalité CV étaient significativement plus importantes dans la strate de FFR 0,76-0,80 comparée aux autres strates. (Tableau 4 et Figure 15)

Tableau 4. Comparaisons après régression entre les groupes de FFR des patients traités médicalement.

End Points	0.81–0.85	0.76–0.80	0.70–0.75	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
	(Ref)			0.76–0.80 vs Ref	PValue	0.70–0.75 vs Ref	PValue
MACE, n (%)	59 (8.5)	37 (13.9)	12 (22.6)	1.71 (0.97–3.02)	0.06	3.78 (1.72–8.31)	0.001
Death or MI, n (%)	32 (4.6)	25 (9.4)	2 (3.8)	2.08 (1.09–3.98)	0.027	0.91 (0.21–3.97)	0.9
Overall death, n (%)	20 (2.9)	20 (7.5)	1 (1.9)	2.54 (1.18–5.44)	0.017	0.64 (0.08–5.02)	0.7
CV death, n (%)	2 (0.3)	6 (2.3)	0	10.08 (1.03–98.43)	0.047	0.93 (0.91–0.95)	0.9
MI, n (%)	14 (2)	6 (2.3)	1 (1.9)	1.13 (0.35–3.63)	0.8	1.26 (0.15–10.42)	0.8
TVR (%)	63 (9.1)	23 (8.6)	10 (18.9)	0.73 (0.38–1.43)	0.4	2.29 (1.04–5.07)	0.039

CI : Intervalle de confiance ; MACE : évènements cardiovasculaires majeurs ; Death : décès ; CV death : décès cardiovasculaire MI ; Infarctus du myocarde ; TVR : revascularisation de la lésion mesurée.

Figure 15. Courbe Kaplan Meier des patients traités médicalement par groupe de FFR.

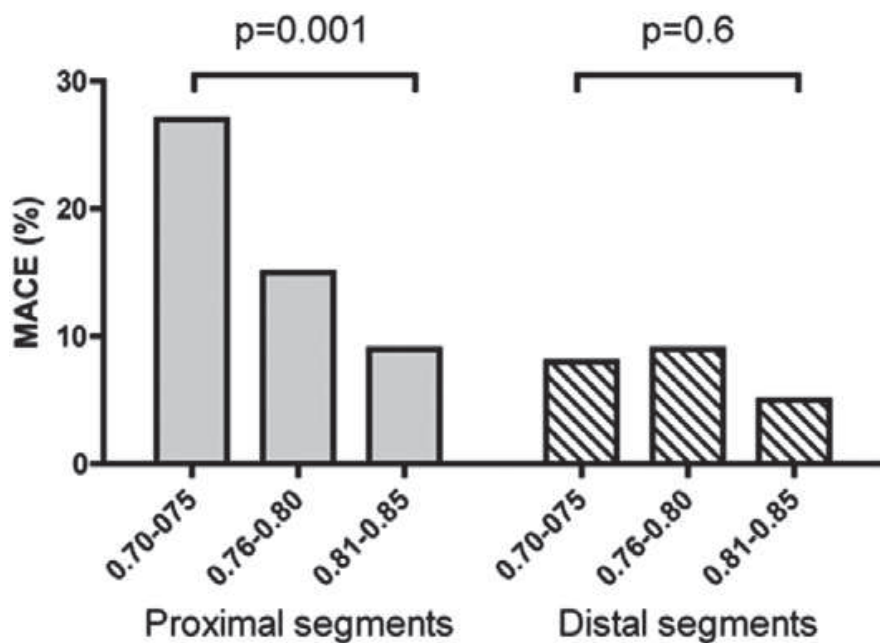


Adjedj J, De Bruyne B, Flore V et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2016;133:502-8.

Evènements cliniques dans le groupe traitement médical et localisation des lésions

Les évènements CV majeurs et la mortalité totale sont plus souvent observés dans les lésions proximales pour une valeur de FFR comprise entre 0,70 et 0,85 ($p=0,001$), contrairement aux lésions distales ($p=0,6$) (Figure 16).

Figure 16. Taux d'évènements des patients traités médicalement pour des lésions proximales ou distales dans les différents groupes de FFR.



Adjedj J, De Bruyne B, Flore V et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2016;133:502-8.

MACE : évènements cardiovasculaires majeurs ; Proximal segments : segments proximaux et distal segments : segments distaux.

Discussion

La présente étude de la zone grise de la FFR avec un suivi clinique à 5 ans est la plus large rapportée à ce jour dans la littérature. Notre étude suggère que le bénéfice clinique de la revascularisation se situe pour une valeur seuil de FFR $\leq 0,80$, alors que le traitement médical seul dans cette zone grise est associé à plus d'évènements CV majeurs et de mortalité lorsque les patients ont une FFR comprise entre 0,76 et 0,80 comparé à une FFR $> 0,80$. Notre étude suggère également que le bénéfice de la revascularisation concerne en particulier les lésions proximales avec une FFR $\leq 0,80$ alors que les lésions distales ont un taux d'évènements cliniques observés faible sous traitement médical.

Nous avons souhaité étudier une population très spécifique de patients avec un seul segment coronaire atteint et une FFR comprise entre 0,70 et 0,85 afin de pouvoir plus aisément comparer les groupes de patients ayant une seule sténose coronaire dans et autour de la zone grise en terme de valeur de FFR et de localisation anatomique de la lésion. Cette étude rétrospective a inclus des patients de la "vrai vie" avec un taux de participation dans d'autres études relativement faible de ces patients (2%). De plus, dans cette population avec un seul segment coronaire atteint et une FFR dans et autour de la zone grise nous avons pu montrer des différences significatives en termes d'évènements CV majeurs et de mortalité. Ceci souligne l'importance de l'ischémie myocardique dans le pronostic clinique des patients. Johnson et al¹⁰ ont montré la valeur pronostique de la FFR dans une méta-analyse de 8418 patients (90 cohortes), avec des évènements cliniques augmentant parallèlement avec la baisse de la valeur de la FFR. Dans notre étude nous avons confirmé cette valeur pronostic de la FFR dans et autour de la zone grise chez des patients ayant une sténose d'un seul segment coronaire. Cette valeur pronostique concerne plus particulièrement les lésions coronaires

proximales. L'étude de la localisation anatomique des lésions suggère que traiter un patient médicalement avec une lésion distale et une FFR dans la zone grise est associé à un bon pronostic. Notre étude suggère que l'ischémie myocardique a un impact clinique en terme de sévérité de l'ischémie (évaluée par la valeur de FFR) et l'étendue de la zone d'ischémie (segments proximaux). Plus la valeur de FFR est basse et plus la lésion est proximale, plus elle est associée à un évènement clinique malgré le traitement médical.

Nous suggérons que le seuil clinique de la FFR est $\leq 0,80$ pour plusieurs raisons. Nous avons confirmé comme de nombreuses études précédemment réalisées^{6,7,11} qu'il y a un net bénéfice clinique à revasculariser les patients lorsque la valeur de la FFR est inférieure à 0,75. De plus nous avons montré que les patients revascularisés lorsque la valeur de FFR $>0,80$ était associée à plus d'évènements CV majeurs que les patients traités médicalement avec une même valeur de FFR. Enfin, dans notre étude nous avons estimé un risque clinique égal entre les groupes TM et REV lorsque la FFR était égale à 0,80.

Limitations de l'étude

La présente étude comporte plusieurs limitations. Elle est d'abord rétrospective, la décision de revascularisation étant laissée à la discrétion de l'opérateur. Un biais de sélection ne peut pas être formellement exclu, bien que notre population soit composée de patients ayant une seule sténose coronaire courte (longueur moyenne de la lésion 15 mm). Le groupe traité médicalement avec une FFR entre 0,70 et 0,75 comporte un nombre relativement faible de patients. Aussi ce groupe a un taux d'évènements CV par revascularisation de 19%. Ces revascularisations sont survenues précocement durant le suivi, ce qui pourrait expliquer le relativement faible taux de mortalité dans cette strate de FFR comparé à la strate de la zone grise ; malgré cela une différence significative a été

démontrée entre les trois strates aussi bien en terme de mortalité totale que de mortalité CV. Nous avons aussi un suivi limité des traitements prescrits dans le groupe TM. Cependant, tous les patients ayant un traitement médical disponible recevaient un traitement antiagrégant plaquettaire s'ils n'étaient pas sous anticoagulant et seulement 6 patients ne recevaient pas de statines à cause des effets secondaires survenus au cours du suivi.

Conclusion

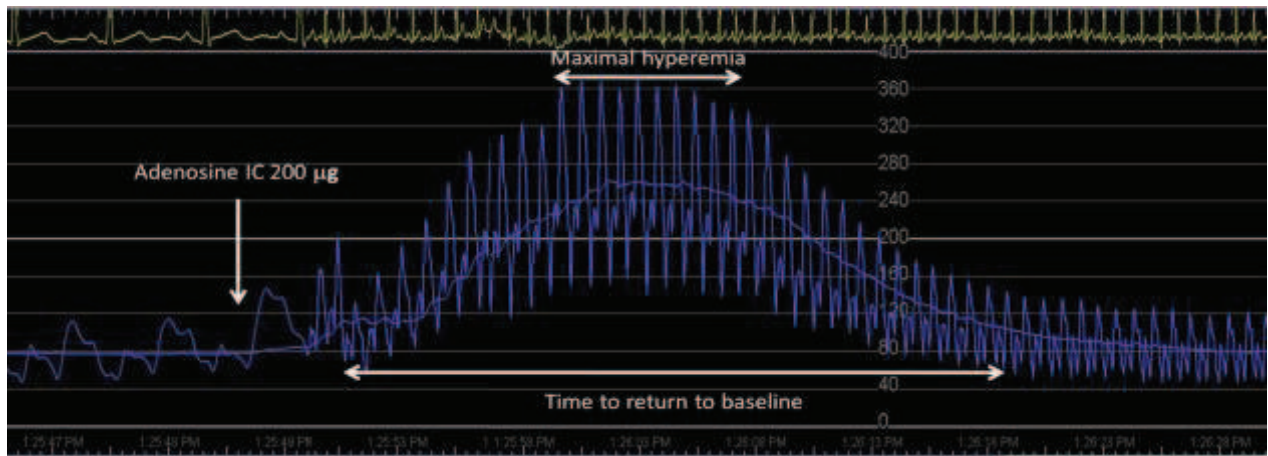
Les patients traités médicalement avec une sténose coronaire proximale et une FFR située entre 0,76 et 0,80 de la "zone grise" ont un risque CV intermédiaire comparé aux patients avec une FFR en dessous de 0,75 et ceux avec une FFR au-dessus du seuil de 0,80. Ces données suggèrent que la valeur seuil clinique de la FFR $\leq 0,80$ est valide pour guider la revascularisation des lésions proximales, alors que les lésions distales pourraient être traitées médicalement avec une FFR comprises entre 0,76 et 0,80 avec un bon pronostic clinique.

Chapitre 3. Moyens pharmacologiques pour obtenir une hyperémie et mesurer la FFR.

A) Adénosine intracoronaire : courbe dose d'adénosine et réponse hyperémique au doppler intracoronaire publié dans le revue JACC intervention.

La réalisation de la FFR nécessite d'induire un état d'hyperémie maximale afin d'obtenir une relation linéaire entre le flux et la pression coronaire. Ainsi le rapport de flux est équivalent au rapport de pression. Le premier agent d'hyperémie employé était la papavérine IC qui a été remplacée par l'adénosine IV suite à la survenue d'effets indésirables tels que des troubles du rythme ventriculaire et l'induction de torsade de pointe.⁸⁶ L'adénosine IV a été utilisée et validée à la dose de 140 µg par Kg et par minute.⁸⁶ Pour de multiples raisons telles que la tolérance clinique, la nécessité d'une deuxième voie veineuse et le coût, l'adénosine IV a été remplacée par l'adénosine IC en pratique clinique. Pour les mêmes raisons que celles évoquées ci-dessus, le produit de contraste pourrait servir d'agent hyperémiant idéal car plus accessible, de moindre coût et mieux toléré pour mesurer le plus facilement possible la FFR. Cependant, la dose d'adénosine IC nécessaire pour atteindre une hyperémie maximale et l'effet hyperémiant intrinsèque du produit de contraste demeuraient méconnus. Pour répondre à ces interrogations, nous avons donc établi dans un premier travail la courbe reliant la dose d'adénosine IC à la réponse hyperémique chez des patients sans sténose coronaire significative en mesurant le flux de réserve coronaire (CFR) par doppler intracoronaire et avons étudié l'effet du produit de contraste intracoronaire chez 30 patients (Figure 17).⁵¹

Figure 17. Illustration du flux coronaire à l'état de base et en hyperémie maximale.



L'objectif de ce travail était d'évaluer la dose optimale d'adénosine IC pour obtenir une hyperémie maximale en étudiant les effets vasodilatateurs de 9 doses croissantes d'adénosine de 4 à 500 µg en doppler intracoronaire. Nous avons aussi étudié l'effet hyperémique de différentes substances telles que : le sang artériel, la solution saline, le produit de contraste et le mélange produit de contraste plus adénosine IC. Nous avons montré que l'adénosine IC permettant d'atteindre plus de 95% de l'hyperémie maximale aux doses de 200 µg dans la coronaire gauche et 100 µg dans la coronaire droite. A des doses supérieures, l'incidence des blocs auriculoventriculaires transitoires augmentait sans augmentation significative de l'hyperémie (Figure 18). Comparé à l'hyperémie maximale, l'état de base était de $38 \pm 12\%$, le sang artériel de $45 \pm 14\%$, la solution saline de $51 \pm 14\%$, le produit de contraste de $59 \pm 17\%$ et de $94 \pm 4\%$ pour 200 µg d'adénosine IC (Figure 21). Ainsi la mesure de la FFR peut être réalisée avec de l'adénosine IC aux doses recommandées de 200 µg dans la coronaire gauche et 100 µg dans la coronaire droite. Le produit de contraste et les autres substrats induisent aussi un état d'hyperémie sans atteindre toutefois une hyperémie maximale.

Figure 18. Relation entre la dose d'adénosine IC et la réponse hyperémique au niveau des artères coronaires gauche et droite.

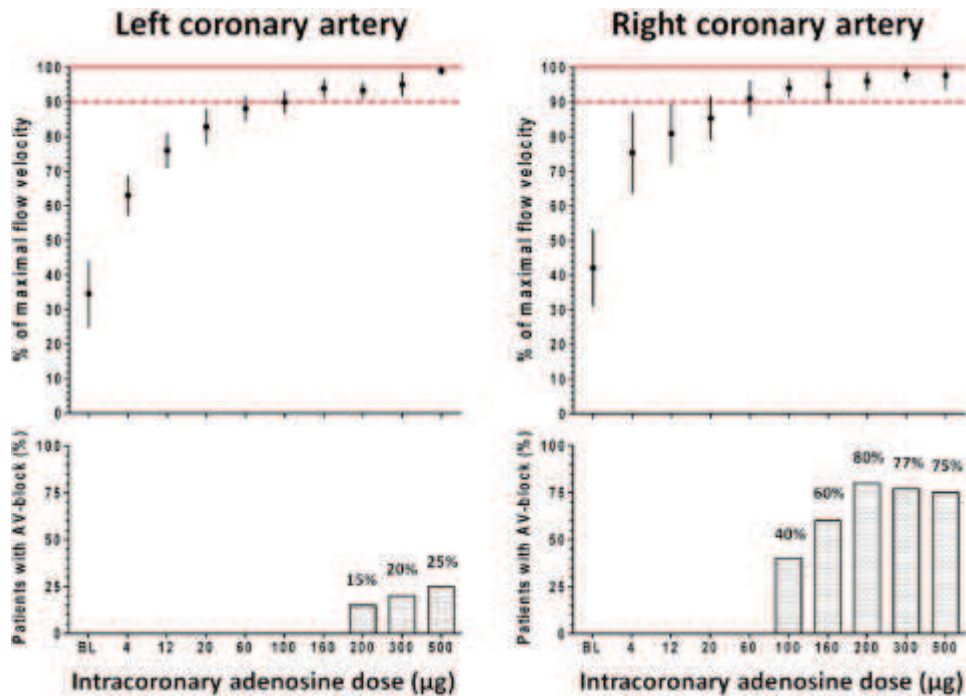
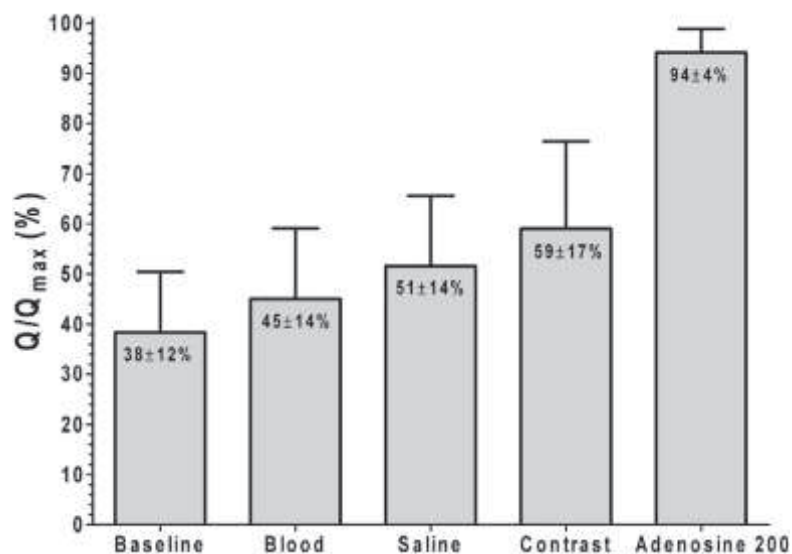


Figure 18. En haut, l'hyperémie maximale est atteinte à plus de 90% avec des doses d'adénosine IC de 60 µg pour la coronaire droite et 160 µg pour la coronaire gauche. En bas l'incidence des BAV (AV-block) augmentent avec des doses supérieures à 60 µg dans la coronaire droite et 160 µg dans la coronaire gauche. Etat de base Baseline (BL).

Figure 19. Hyperémie induite par le sang artériel, la solution saline, le produit de contraste et 200 µg d'adénosine IC par rapport à l'hyperémie maximale.



Adjedj J, Toth GG, Johnson NP et al. Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovascular interventions* 2015;8:1422-30.

B) Mesure de la FFR avec les indices de repos, avec le produit de contraste et avec l'adénosine.

Dans le travail précédent nous avons étudié l'effet hyperémiant de différents agents tels que l'adénosine et le produit de contraste IC en utilisant des guides doppler intracoronaire pour mesurer l'hyperémie. Dans la continuité de ce travail, nous avons étudié avec des guides de pression la mesure de la FFR avec l'adénosine IV, l'adénosine IC, le produit de contraste (cFFR) et les indices de repos Pd/Pa et l'iFR dans une étude internationale multicentrique avec analyse par un laboratoire indépendant chez 763 patients. Nous avons trouvé des mesures de FFR similaires avec l'adénosine IV et IC, une performance diagnostique plus faible de la FFR avec le produit de contraste (cFFR) et moindre encore avec les indices de repos (Pd/Pa et iFR). De même, la variabilité des mesures était moins importante pour la FFR et la cFFR comparée aux indices de repos. Il est intéressant de noter que dans cette étude si on calcul l'effet hyperémiant du produit de contraste en utilisant la formule suivante :

$$\text{Effet hyperémiant du produit de contraste} = (FFR - cFFR) / (FFR - \frac{Pd}{Pa})$$

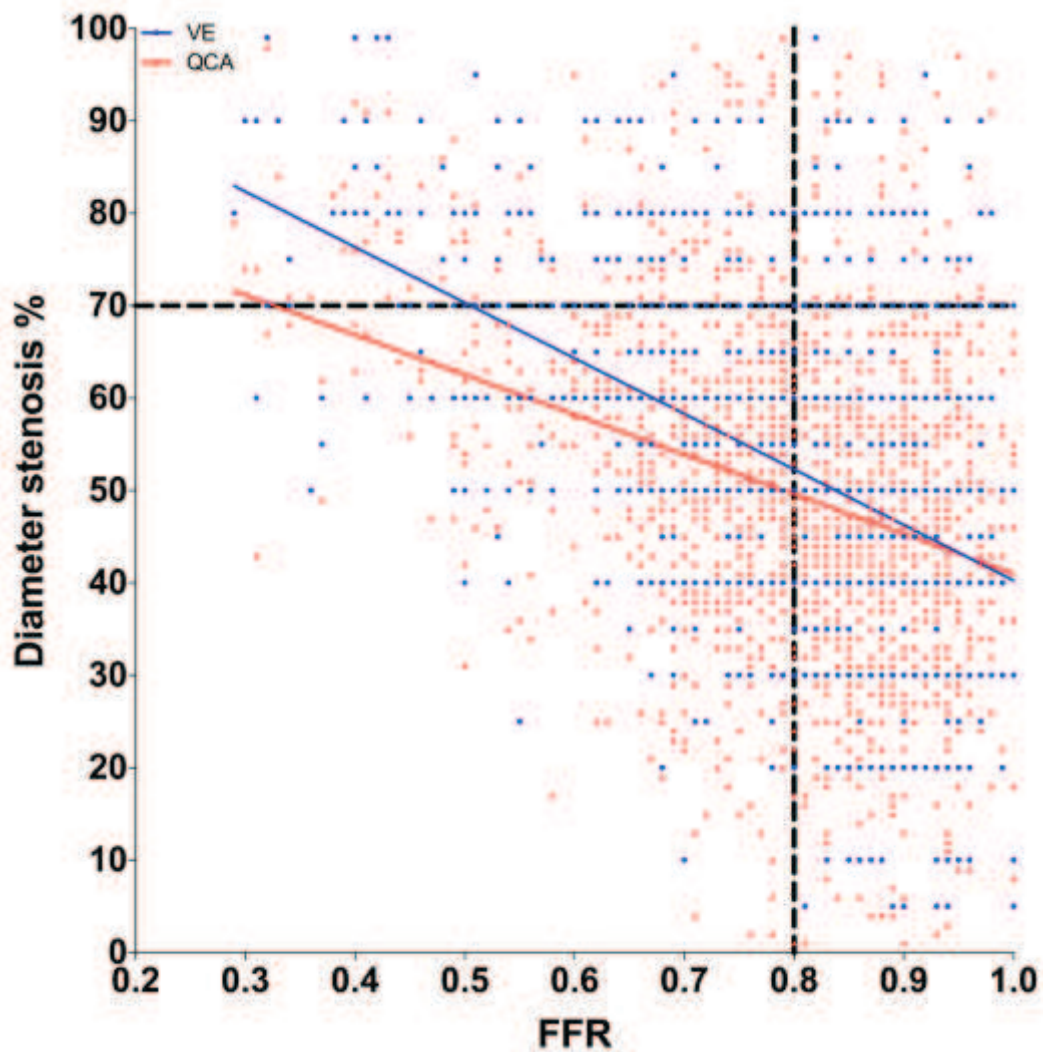
On obtient un effet hyperémiant de 65% avec le produit de contraste par rapport à l'adénosine à la dose de 200 µg, tout comme dans le travail précédant. En conclusion de cette étude, la mesure de la FFR avec du produit de contraste est réalisable avec un certain degré d'imprécision à prendre en compte lors des mesures pour une valeur de FFR proche du seuil de 0,80. Les indices de repos ayant une performance diagnostique moindre et une variabilité plus importante, la mesure de la FFR avec du produit de contraste devrait être privilégiée à défaut de pouvoir réaliser cette mesure avec de l'adénosine.

Chapitre 4. Estimation visuelle et automatique d'une sténose coronaire comparée à la FFR. Impact des facteurs de risque cardiovasculaires.

Une lésion coronaire est considérée comme angiographiquement significative si le diamètre de la sténose est estimé à plus de 50% dans l'incidence la plus péjorative.⁶² Cette définition comporte plusieurs limites. La première est que si cette corrélation entre diamètre de la sténose et l'ischémie a été validée en expérimentation animale, elle ne l'est pas chez l'homme.³ La deuxième limite est qu'une sténose coronaire est souvent excentrée: ainsi 50% de sténose peut être retrouvée en deux dimensions selon les incidences angiographiques alors que l'analyse de la surface de la sténose est bien inférieure. Enfin, l'impact hémodynamique de la sténose coronaire va dépendre d'autres facteurs tels que le remodelage vasculaire, la présence d'une infiltration en amont, la masse myocardique et la qualité de la microcirculation. Ainsi, la faible corrélation entre la sténose coronaire angiographiquement significative et la valeur de FFR n'est plus à démontrer.⁶⁰ Une sténose coronaire détectée en angiographie peut être estimée de deux façons, la première est subjective par estimation visuelle (VE), la deuxième est objective par analyse quantitative (QCA). Par ailleurs, la FFR est définie comme le rapport entre le flux coronaire maximal au travers d'une sténose et le flux coronaire maximal sans sténose. La FFR va donc dépendre de paramètres décelables angiographiquement tels que les caractéristiques angiographiques de la sténose, et de critères non décelables tels que la masse myocardique et la qualité de la microcirculation. Une étude a montré que la masse myocardique dont dépend le vaisseau pouvait expliquer en partie cette discordance entre le caractère angiographiquement serré d'une lésion et sa sévérité en terme de retentissement hémodynamique⁸⁷ suggérant que à même degré de sténose coronaire, plus le vaisseau perfuse une masse myocardique importante plus la sténose sera hémodynamiquement significative, et donc plus la FFR sera basse. Dans notre étude, acceptée dans la revue *Circulation imaging*, nous avons émis l'hypothèse que non seulement la quantité mais aussi la qualité de la microcirculation coronaire

myocardique pourrait être impliquée dans cette discordance entre la sévérité anatomique et la sévérité hémodynamique d'une lésion coronaire. Nous avons comparé la performance diagnostique de la VE, le QCA et la valeur de la FFR mesurée en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires des patients en s'intéressant en particulier aux patients diabétiques. Pendant la période de l'étude nous avons inclus 1382 sténoses coronaires mesurées par VE, QCA et FFR chez 1104 patients. Une corrélation significative mais faible était retrouvée entre DS_{VE} et FFR ($r = 0,28$; IC 95%: 0,16-0,42 ; $p < 0,001$) et entre DS_{QCA} et FFR ($r = 0,20$; IC 95%: 0,06-0,34 ; $p < 0,001$) (Figure 20).

Figure 20. Corrélation entre VE, QCA et FFR.

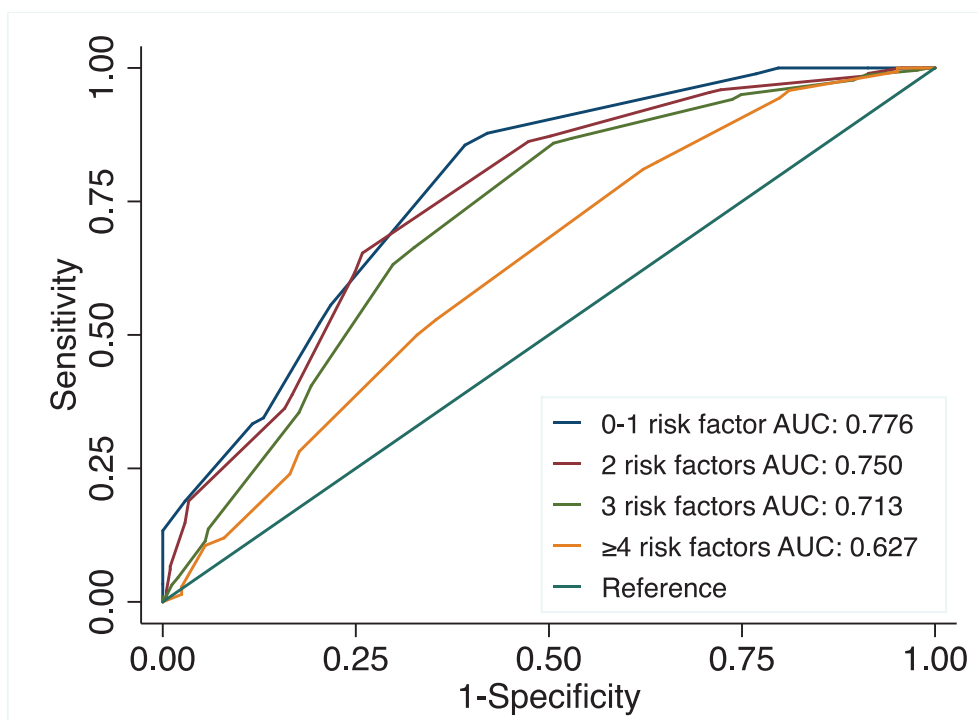


Les points bleus correspondent aux valeurs mesurées d'estimation visuelle et la FFR. La ligne bleue est la régression linéaire entre VE et FFR. Les points rouges correspondent aux valeurs mesurées QCA et FFR. La ligne rouge est la régression linéaire entre le QCA et la FFR.

Le cadre inférieur gauche représente les mesures faussement négatives en angiographie. Le cadre supérieur gauche représente les mesures vraiment positives en angiographie. Le cadre inférieur droit représente les mesures vraiment négatives en angiographie. Le cadre supérieur droit représente les mesures faussement positives en angiographie.

La sensibilité, la spécificité et la performance diagnostique (>50% de sténose) pour prédire une FFR < 0,80 par VE étaient respectivement de 87%, 45% et 50%. La sensibilité, la spécificité et la performance diagnostique (>50% de sténose) pour prédire une FFR < 0,80 par QCA étaient respectivement de 65%, 80% et 47%. L'aire sous la courbe (AUC) et les courbes ROC du QCA étaient significativement plus basses que celles par VE, respectivement 0,635 versus 0,714 ($p < 0,001$). L'aire sous les courbes ROC diminuait significativement en VE avec l'accumulation de FDRCV : 0,78 pour 0-1 FRDCV, 0,75 pour 2 FDRCV, 0,71 pour 3 FRDCV et 0,63 pour 4 FDRCV ($p = 0,62, 0,21$ et $0,05$ en comparaison pairée). De même, l'aire sous les courbes ROC diminuait significativement en QCA avec l'accumulation de FDRCV : 0,67 pour 0-1 FRDCV, 0,66 pour 2 FDRCV, 0,65 pour 3 FRDCV et 0,59 pour 4 FDRCV (Figure 23).

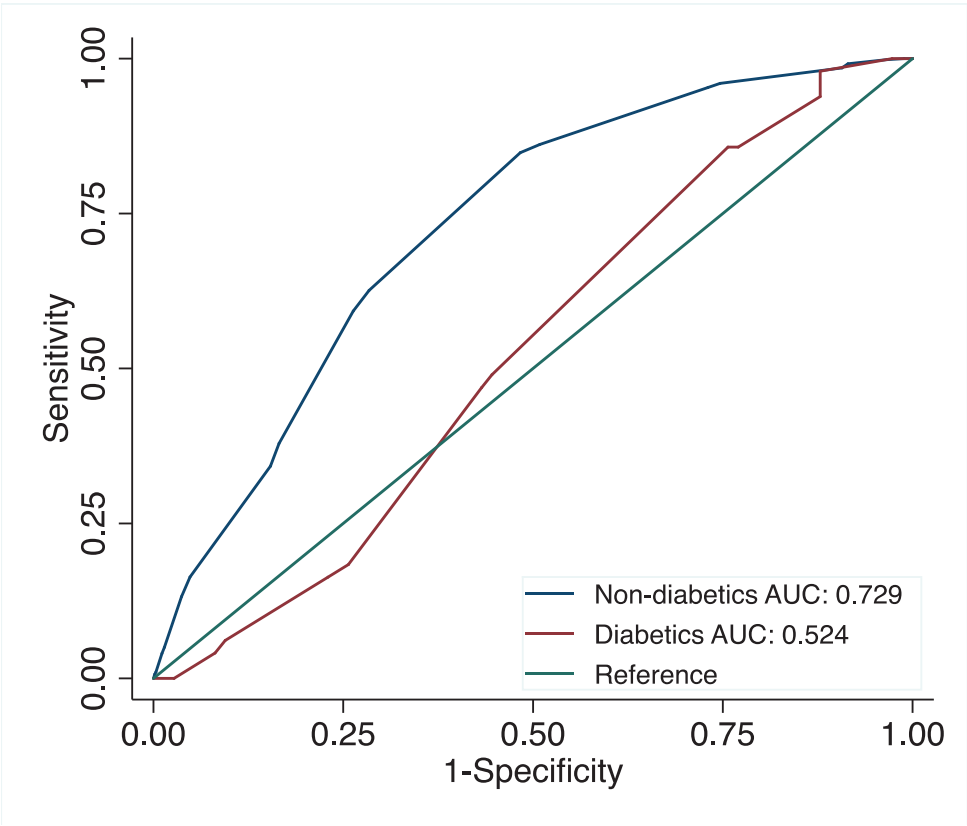
Figure 21. Courbes ROC des performances diagnostiques de VE des sous-groupes avec accumulation de risques cardiovasculaires comparé à la FFR.



Impact du diabète sur la valeur de FFR

Dans notre étude 97 patients (9%) étaient diabétiques et 1007 (91%) non diabétiques. Les deux groupes étaient similaires en termes de critères angiographiques et cliniques exceptés plus de surpoids, plus d'hérédité et plus de dyslipidémie dans le groupe diabétique. La valeur de la FFR était significativement plus grande chez les patients diabétiques comparée aux non diabétiques, respectivement $0,81 \pm 0,12$ et $0,79 \pm 0,13$, ($p=0,007$). Les courbes ROC comparant VE et QCA à la FFR montrent des AUC sont significativement plus basses chez les diabétiques, comparées aux non diabétiques, respectivement 0,53 et 0,51 chez les diabétiques comparés à 0,73 et 0,65 chez les non diabétiques ($p<0,05$) (Figure 24). Comparée à la ligne de chance (sensibilité et spécificité=0,5) l'estimation angiographique d'une sténose coronaire par VE ou par QCA pour prédire sa significativité hémodynamique ne montre aucune valeur de supériorité chez les patients diabétiques ($p>0,05$). En conclusion, notre étude confirme la faible performance diagnostique de l'angiographie coronaire seule pour prédire le degré ischémique d'une lésion coronaire par la FFR. Ainsi plus les patients sont à haut risque vasculaire, spécialement chez les diabétiques, plus ils bénéficieront de la mesure de la FFR dans le but de prédire le caractère ischémique d'une lésion coronaire et le bénéfice attendu d'une revascularisation.

Figure 24. Courbes ROC des performances diagnostiques de VE chez des patients diabétiques et non diabétiques comparé à la FFR.



Patients non diabétiques en bleu et diabétiques en rouge. Ligne de chance en vert.

Chapitre 5. Principe et méthode d'évaluation de la microcirculation par thermodilution coronaire

A) Introduction

Bien que la microcirculation représente 90% de l'arbre coronaire, son évaluation invasive demeure difficile en pratique clinique et non dissociable des lésions épicaudiques par les tests non invasifs. Nous avons vu précédemment que la FFR dépend de la microcirculation mais elle ne permet pas de l'évaluer. De même, le « coronary flow reserve » avec un guide doppler détermine le degré d'augmentation du flux coronaire en hyperémie maximale, dépend aussi de la macro et de la microcirculation et est donc inadapté pour mesurer la microcirculation seule. De plus cette technique souffre d'une grande variabilité car le signal doppler doit être aligné sur le flux coronaire.⁸⁸ De nos jours, le doppler intrac coronaire n'est plus employé en pratique clinique courante pour évaluer la microcirculation coronaire. En revanche, cette technique demeure un précieux outils de recherche pour déterminer le degré d'hyperémie. Un indice des résistances myocardiques (IMR) a été validé pour quantifier la microcirculation.⁸⁹ Il nécessite, comme pour la mesure de la FFR, un guide de pression capable de mesurer la température intrac coronaire et l'induction d'une hyperémie maximale prolongée. L'IMR est calculé à partir du rapport entre la pression coronaire distale (P_d) et le temps de transit moyen du mélange sang et solution saline mesurée par thermodilution en injectant en bolus 3 à 4 mL de solution saline à température ambiante. A la différence des autres indices, l'IMR permet de mesurer uniquement la microcirculation sans être influencé par le compartiment épicaudique.⁹⁰ La valeur de l'IMR a été associée à un mauvais pronostic clinique dans des populations variées comme le syndrome coronaire aigu, l'insuffisance cardiaque et la post transplantation cardiaque. En particulier une $IMR > 40$ au moment d'une angioplastie coronaire en phase aiguë d'un infarctus du myocarde est un facteur indépendant d'insuffisance cardiaque et de mortalité.⁹¹⁻⁹⁴ Cependant, l'IMR n'est qu'un index et il ne permet donc pas de quantifier les résistances

vasculaires coronaires. De plus cette technique souffre potentiellement d'une variabilité de mesure en fonction de la force d'injection du bolus de solution saline. Enfin une nouvelle méthode de mesure basée sur la thermodilution coronaire a été validée, permettant de mesurer simultanément la FFR, le débit coronaire maximal et les résistance microvasculaires minimales segmentaires.⁹⁵

B) Méthode de détermination du flux coronaire par thermodilution

Le flux coronaire (Q_b , ml/min) peut être calculé à partir des données issues d'une perfusion continue de solution saline à température ambiante en utilisant cette équation:⁹⁶

$$Q_b = c_p \left[\frac{(T_b - T_i)}{(T_b - T)} - 1 \right] Q_i + Q_i \quad (1)$$

Q_i est le débit de perfusion en continu de la solution saline par la pompe et exprimé en ml/min. T_b est la température du sang en distalité de la coronaire avant la perfusion de la solution saline. T_i est la température de l'infusât à la sortie du catheter. T est la température du mélange entre le sang et la solution saline perfusée en distalité dans la coronaire. C_p est une constante spécifique exprimant la différence entre les capacités de réchauffement et les densités du sang et de la solution saline. Quand on perfuse une solution saline dans le sang, cette constante est égale à 1,08.⁹⁷ En pratique, la température du sang (T_b , ~37°C, ~100°F) est prise comme référence et les autres températures sont mesurées par rapport à cette référence. Alors, T_i et T restent des températures relatives par rapport à T_b . A partir de l'équation (1) on obtient alors :

$$Q_b = 1.08 \frac{T_i}{T} Q_i - 0.08 Q_i \quad (2)$$

En pratique clinique la température de perfusion de la solution saline est de 15 à 30 mL/min. De ce fait, la deuxième partie de l'équation varie de 1.2 à 2.4 ml/min, ce qui est négligeable en comparaison avec le flux coronaire. En conséquence, l'équation 2 est simplifiée pour obtenir :

$$Q_b = 1.08 \frac{T_i}{T} Q_i \quad (3)$$

De plus, le guide de pression/température permet de mesurer simultanément la pression et la température distale. Sachant que la pression est égale au produit du débit et des résistances, on obtient :

$$R = \frac{Q_b}{Pd}$$

R : Résistance microvasculaire coronaire en mL/min/mmHg ou $\text{dyne}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$, Pd : pression distale coronaire en mmHg et Q_b flux coronaire en mL/min.

Propriétés du cathéter de perfusion

Afin de réaliser une mesure du flux coronaire par thermodilution en pratique clinique courante, un cathéter de perfusion doit remplir un certain nombre de prérequis : a) il doit être utilisable et standardisé comme tout matériel d'angioplastie coronaire; b) il doit permettre un mélange complet et homogène entre le sang et la solution saline pour obtenir une température homogène du mélange (T); c) Il doit permettre de mesurer précisément la température de la solution saline (T_i) à la sortie du microcathéter lorsque le capteur de température du guide de pression/température est retiré au niveau du microcathéter de perfusion; enfin, d) l'encombrement stérique du microcathéter doit être minimal pour gêner le moins possible l'écoulement du flux coronaire.

Ainsi, nous avons créé un nouveau cathéter basé sur la structure d'un ballon d'angioplastie coronaire monorail conventionnel avec un diamètre externe de 0,84 mm (figure 23 A). Dans ce modèle, le ballon a été remplacé par une double chambre dotée de trous latéraux. Il consiste en une chambre interne tubulaire de 25 cm avec une lumière interne pour permettre le passage d'un guide de pression/température de 0,4 mm et d'une lumière externe entourant la chambre interne afin de permettre le passage de la solution saline. Il y a quatre trous latéraux d'une dimension de 100 μm réalisés par des ondes laser ultracourtes. Deux paires de trous latéraux sont situés à 7 et 8 millimètres de la partie distale du microcathéter et ils sont positionnés respectivement à 0°, 180° et 90°, 270° (figures 23 B et C). Ces trous latéraux permettent le mélange optimal entre le sang et la solution saline perfusée, ce qui n'est pas le cas d'un trou central, car la solution saline longe le guide de pression/température et fausse la valeur de T (Figure 24).

Figure 23. Structure du microcathéter de perfusion.

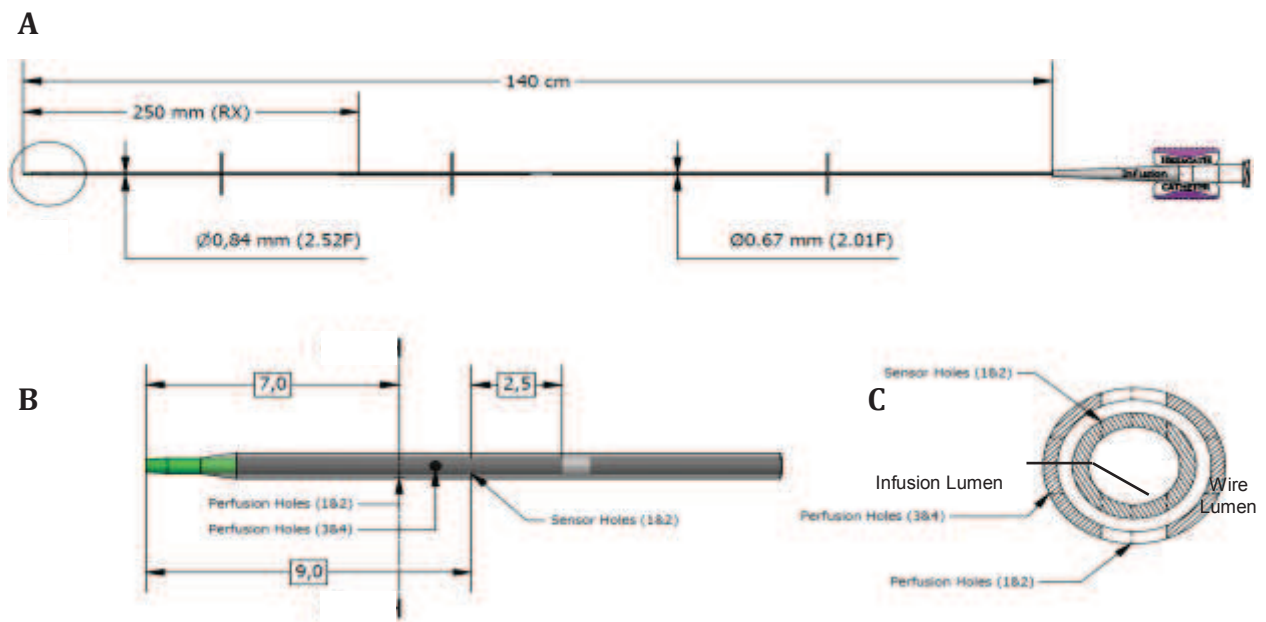
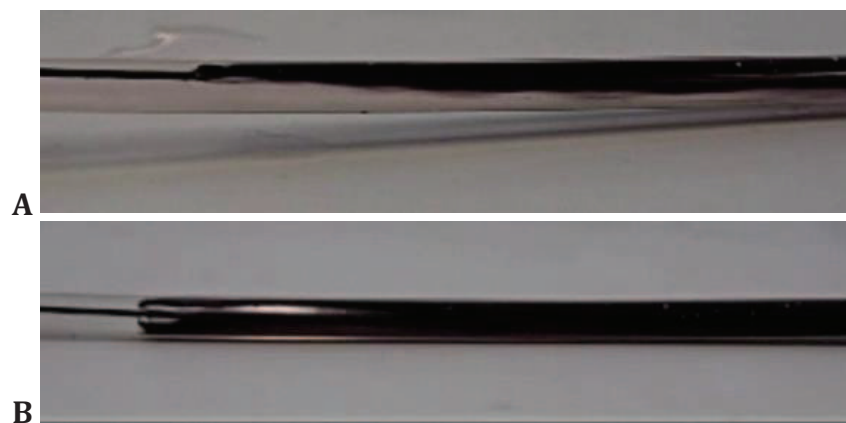


Figure 23. A. Schéma représentant la structure et les dimensions du microcathéter de perfusion. B. Agrandissement de la distalité du microcathéter (au niveau du cercle A) mettant en évidence les quatre trous latéraux, la chambre externe et la chambre interne avec les deux trous latéraux de mesure. C. Représentation sagittale de la partie distale du (1 & 2) comme indiqué sur la ligne pointillée en B.

Figure 24. Intérêt de trous latéraux pour la thermodilution coronaire.



Van't Veer M, Adedj J, Wijnbergen I et al. Novel Monorail Infusion Catheter for Volumetric Coronary Blood Flow Measurement in Humans. In Vitro Validation. EuroIntervention 12(6): 701-707.

Figure 24. Modalités d'injection de différents microcathéters. A. Injection d'encre noir dans un vaisseau coronaire in vitro au travers d'un trou central. On obtient un mélange incomplet. B. Injection au travers de trous latéraux du nouveau microcathéter. La perfusion d'encre est complète homogène et proximale.

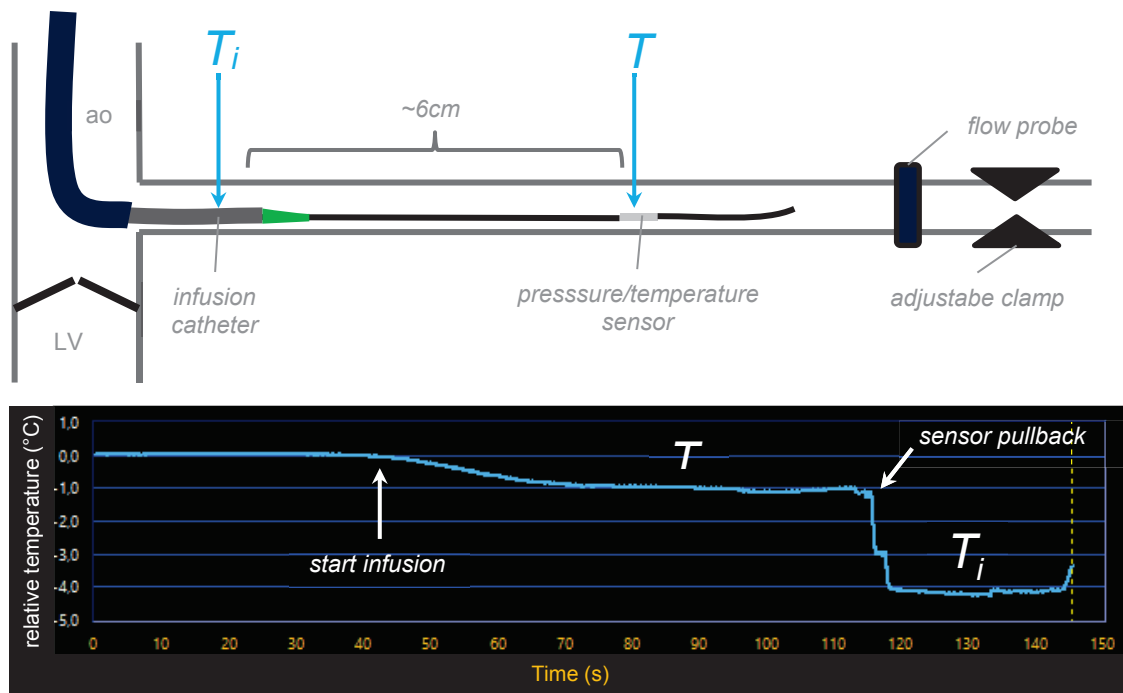
Il y a dans la chambre interne deux trous latéraux de 50 μm appelés « trous de mesure ». Ils sont situés entre la lumière interne et la lumière externe à 9 millimètres de la distalité du microcathéter, positionnés à 90° et 270°. Ces trous permettent un contact direct entre la solution saline perfusée et le capteur de pression/température du guide. Après retrait du guide dans le microcathéter, il est possible de mesurer précisément la température de la solution saline à la sortie du microcathéter (T_i). La partie proximale du microcathéter est de taille standard et compatible avec toutes les formes d'injecteurs ou pompes disponibles dans une salle de cathétérisme cardiaque. La mesure du débit coronaire correspond au débit coronaire au niveau des trous latéraux du microcathéter et non au niveau du capteur du guide de pression/température positionné en distalité du microcathéter. Le microcathéter de perfusion (RayFlow™) par Hexacath, Paris, France a récemment obtenu le marquage CE « conforme aux exigences ».

C) Validation in vitro de la méthode de mesure du débit coronaire par thermodilution coronaire avec un microcathéter de perfusion.

Nous avons utilisé un modèle expérimental in vitro reproduisant une circulation coronaire artificielle dans cette étude publiée dans la revue Eurointervention. Le modèle physiologique simule la systole ventriculaire gauche, la pression artérielle systémique et la circulation coronaire avec la possibilité de faire varier le débit coronaire.^{96, 98} En résumé, ce modèle est composé d'une pompe à piston, d'une chambre d'éjection ventriculaire et de deux valves. Un tube en polyuréthane avec les dimensions et les propriétés mécaniques d'une aorte humaine permet de simuler le système de compliance et de résistance en créant une courbe de pression aortique et un flux aortique « physiologique ». La circulation coronaire est modélisée à l'aide de tubes de polyuréthane aux dimensions physiologiques connectés à l'aorte artificielle à distance de la valve aortique, elle aussi artificielle. La circulation coronaire est composée d'un compartiment épicaudique et d'un compartiment sous endocardique. Ce dernier est exposé à la pression ventriculaire gauche en incluant le collapsus pendant la systole, similaire aux conditions physiologiques coronaires normales. Le modèle est immergé dans l'eau à température constante de 37.00 ± 0.05 °C (F34-HL, Julabo GmbH, Seelbach, Germany). Nous avons utilisé ce modèle in vitro pour simuler un débit coronaire physiologique dans lequel nous pouvions contrôler et mesurer ce débit afin d'étudier la performance et la reproductibilité de la méthode de thermodilution coronaire avec ce nouveau microcathéter de perfusion. Dans la présente étude, nous avons modulé le flux coronaire avec un clamp de réglage pour obtenir un débit de 50 à 300mL/min en augmentant le débit par paliers de 50 mL/min. Pour ce faire, une perfusion continue de solution saline à température ambiante (Q_i) était injectée à l'aide d'une pompe automatique (Medrad Inc., Warrendale, PA, US) avec un débit de 15, 25 ou 30 ml/min

(Figure 25). Nous avons testé 5 microcathéters et avons réalisé au total 210 mesures. Durant la réalisation de ce protocole expérimental, nous n'avons pas observé de complications avec les microcathéter testés. Le débit calculé (Q_{thermo}) est très bien corrélé dans l'ensemble des mesures avec le débit mesuré (Q) ($r=0,984$, IC 95% 0,979 à 0,988; $p<0,0001$) (figure 28A). Le diagramme de Bland-Altman retrouve un biais moyen $-3\% \pm 8\%$ (figure 28B). La reproductibilité des mesures était également très bonne. Le biais moyen entre deux mesures répétées était $0,2\% \pm 8,0\%$. La pression coronaire a significativement augmentée pendant la perfusion à un degré négligeable en pratique clinique soit $1,5 \pm 2,0$ mmHg ($p<0,001$). En conclusion de ce travail, la méthode de mesure par thermodilution avec ce nouveau microcathéter de perfusion permet une mesure fiable, précise et reproductible du débit coronaire in vitro.

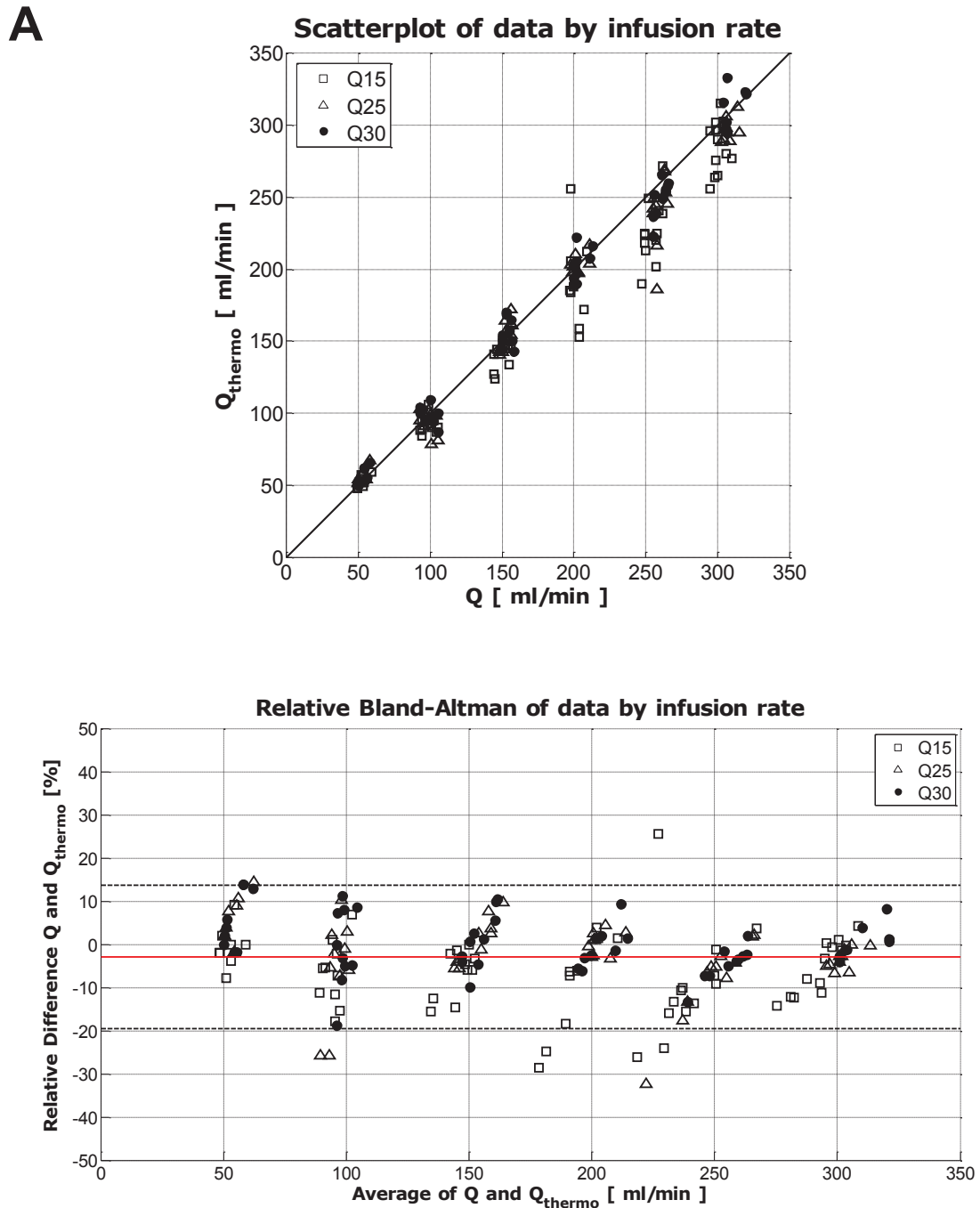
Figure 25. Mesure du flux coronaire in vitro par thermodilution.



Van't Veer M, Adjedj J, Wijnbergen I et al. Novel Monorail Infusion Catheter for Volumetric Coronary Blood Flow Measurement in Humans. In Vitro Validation. EuroIntervention 12(6): 701-707.

Figure 25. En haut : Schéma représentant la mise en place du protocole et un exemple de tracé de mesure. Un cathéter guide est positionné dans l'ostium coronaire artificiel à distance de la valve aortique séparant le ventricule gauche (LV) de l'aorte (ao). Le guide de pression/température est avancé dans la coronaire artificielle avec le capteur placé à 6 cm en distalité du microcathéter de perfusion. Le capteur doppler périvasculaire et le clamp de réglage étaient localisés en distalité du guide de pression température. En bas : Le début de la perfusion est le retrait du guide dans le microcathéter de perfusion sont indiqués sur le tracé de température. La différence relative de température T est mesurée en distalité, alors que T_i est mesurée après retrait du guide avec le capteur au niveau des trous de mesure dans le microcathéter de perfusion.

Figure 26. Coefficient de corrélation et concordance du flux coronaire calculé par thermodilution comparé au flux mesuré.



Van't Veer M, Adjedj J, Wijnbergen I et al. Novel Monorail Infusion Catheter for Volumetric Coronary Blood Flow Measurement in Humans. In Vitro Validation. EuroIntervention 12(6): 701-707.

Figure 26. **A.** Coefficient de corrélation entre flux calculé (Q_{thermo}) et flux mesuré (Q). **B.** Bland-Altman des différences relatives entre Q_{thermo} et Q pour trois débit de perfusion différents (Q_i). Le biais moyen est de -3.0% (ligne rouge) avec de intervalles de confiance 13.7% et -19.5% en pointillé.

D) Méthode de mesure de la thermodilution coronaire chez l'homme. La perfusion de solution saline intrac coronaire induit une hyperémie maximale : mécanismes et effets sur la fonction ventriculaire gauche.

La méthode de mesure quantitative du débit coronaire maximal et des résistances microvasculaires coronaires minimales basée sur le principe de la thermodilution a été validée.^{96, 99} Cette méthode de mesure par thermodilution coronaire consiste en l'injection continue intrac coronaire d'une solution saline à température ambiante au travers d'un microcathéter de perfusion doté de trous latéraux en condition d'hyperémie maximale. Cette technique a récemment été simplifiée par le développement d'un microcathéter monorail de perfusion (RayFlow™) par Hexacath, (Paris, France).¹⁰⁰ Notre étude, publiée dans la revue *Circulation intervention*, est basée sur une surprenante observation lors de nos premières mesures chez l'homme.¹⁰¹ Alors que nous réalisons des mesures du débit coronaire et des résistances microvasculaires chez les patients ayant une athérosclérose coronaire non significative, nous avons observé une augmentation du gradient entre la pression aortique et la pression distale quelques secondes après le début de la perfusion de solution saline IC (avant toute administration d'adénosine ou d'agent hyperémiant) (Figure 27). Cette observation suggérait que la perfusion de cette solution saline endoc coronaire à température ambiante induirait par elle-même une hyperémie. Nous avons voulu quantifier ce degré d'hyperémie induit par cette perfusion de solution saline comparé à celui induit par l'adénosine et approcher le mécanisme sous-jacent à cette observation. Dans l'hypothèse où la solution saline induirait une hyperémie maximale, cela simplifierait la méthode de mesure du débit coronaire et des résistances microvasculaires en s'affranchissant de l'administration d'un agent hyperémiant.

Figure 27. Mesure du débit coronaire chez l'homme et induction d'une hyperémie.

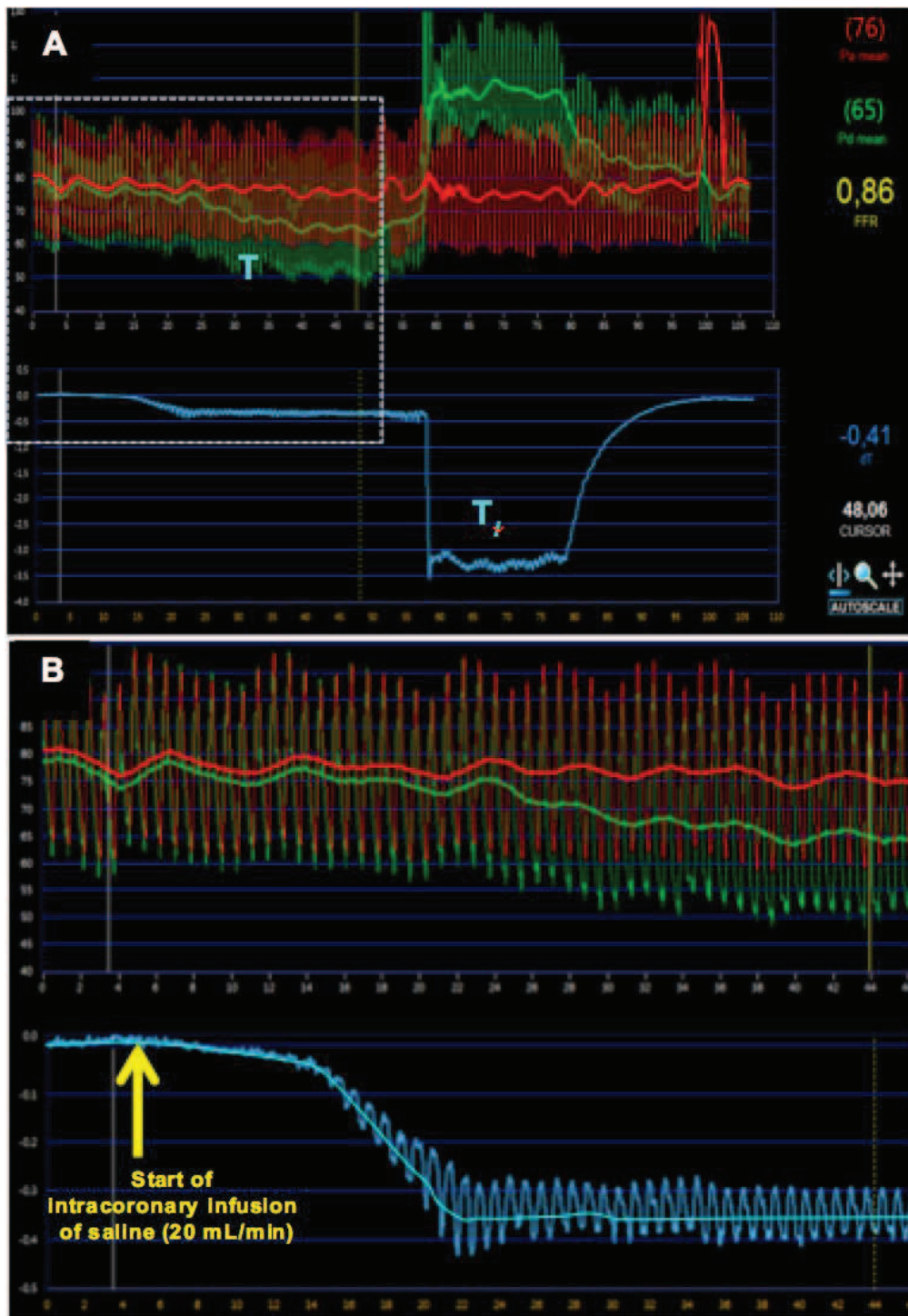


Figure 27. A. Courbe de thermodilution coronaire avec enregistrement simultané de la pression aortique en rouge la pression coronaire distale en vert et la température relative (0 étant la température du patient). B. agrandissement de cette courbe au moment du début de la perfusion de solution saline, on observe la diminution de la température avec simultanément un gradient de pression qui se crée entre la pression aortique et la pression coronaire distale.

Nous avons inclus 33 patients ayant un athérome coronaire connu, tous les vaisseaux étudiés étaient libres de sténose coronaire de plus de 20% par estimation visuelle. Chez 24 de ces patients, un guide doppler endocoronaire (FloWire, Volcano Corporation, San Diego, California) a été utilisé et chez 9 autres patients un guide de pression/ température (Certus Wire, St Jude Medical, Minneapolis, MI) a été utilisé.

Les cinq protocoles suivants ont été réalisés :

1. Chez 24 patients un microcathéter de perfusion (RayFlow[®], Hexacath, Paris, France) a été avancé sur le guide doppler au niveau du segment proximal du vaisseau étudié et connecté à un injecteur automatique rempli d'une solution saline à température ambiante Medrad[™] (Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany). Nous avons exploré 14 IVA, 7 CD et 3 Cx. La vitesse du flux coronaire, la pression aortique et la fréquence cardiaque étaient mesurées au repos, après administration IC en bolus de 200 µg d'adénosine suivi de la perfusion à débits croissants d'une solution saline à température ambiante (5, 10, 15 et 20 mL/min, pendant au moins 40 secondes pour chaque débit). La valeur de l'hyperémie a été exprimée comme le pourcentage de la vitesse au repos (Figures 28 et 29A).
2. Chez 6 patients (parmi les 14 mentionnés précédemment avec mesure de l'IVA), nous avons répété exactement les mêmes mesures, au même emplacement, avec un microcathéter sans trous latéraux. Ce cathéter ne permettait que la sortie de la solution saline par la lumière distale du cathéter le long du guide doppler (Figures 28 et 29B).
3. Chez 6 patients (parmi les 24 mentionnés précédemment), nous avons répété les mêmes mesures, au même emplacement avec le microcathéter de perfusion dans la Cx et le guide doppler positionné dans l'IVA (vaisseau controlatéral) (Figures 28 et 29C).

4. Chez 6 patients (parmi les 24 mentionnés précédemment), la perfusion d'une solution saline à un débit de 20 mL/min a été associée l'administration d'adénosine à la dose de 140 µg/kg/min.
5. Chez 9 autres patients, nous avons réalisé une échographie cardiaque (Vivid E9, GE Medical Systems, Horten, Norway) en salle de coronarographie avant, pendant et après 2 minutes de perfusion d'une solution saline endocoronaire par le microcathéter de perfusion. Chez 8 patients la perfusion de la solution saline était réalisée dans l'IVA avec un débit de perfusion de 20 mL/min et chez un patient dans la CD avec un débit de perfusion de 15 mL/min. Nous avons estimé la fraction d'éjection du ventricule gauche en vue quatre cavités ainsi que le flux mitral.

Figure 28. Illustration des protocoles A, B et C.

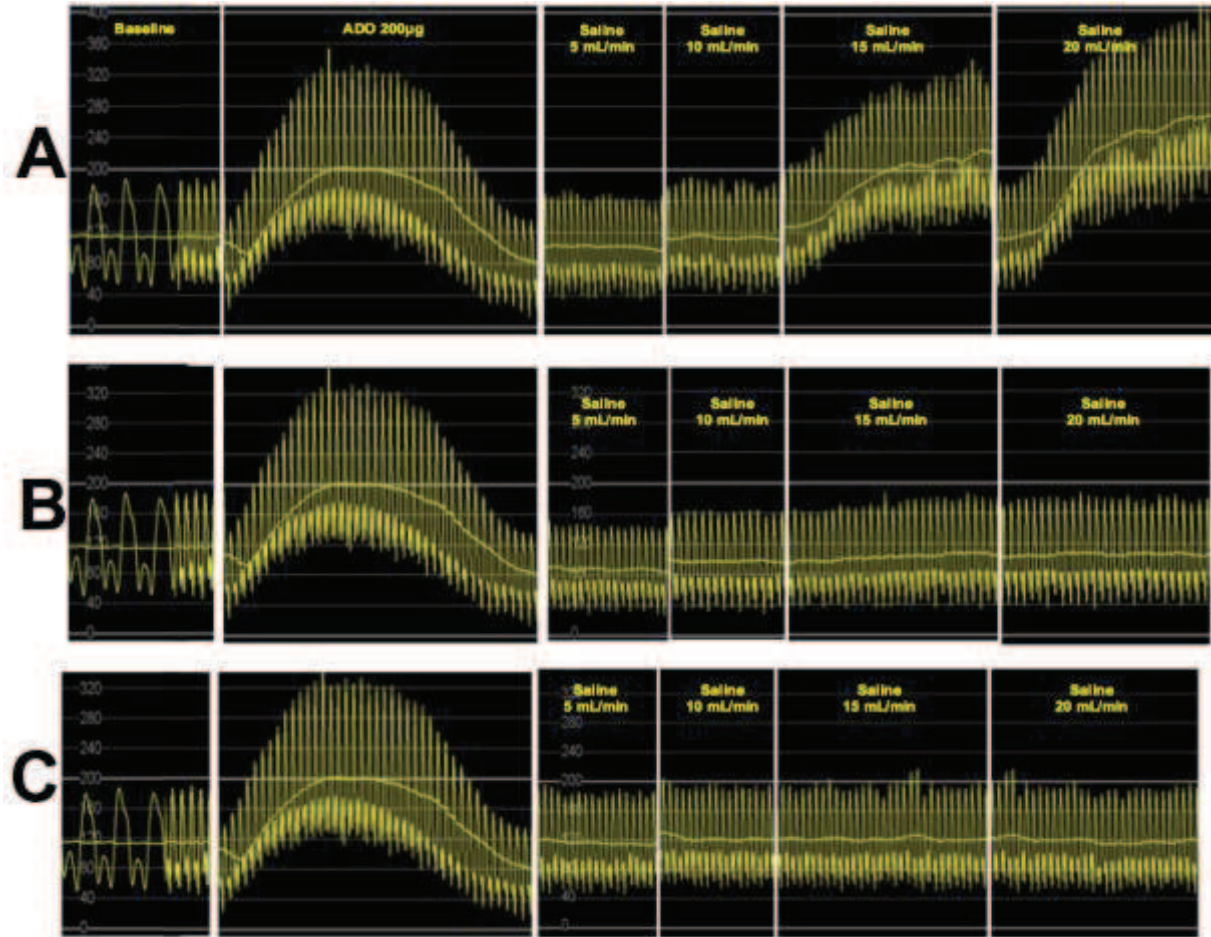


Figure 28 : A. Vélocities coronaires après adénosine IC puis avec perfusion de solution saline par les trous latéraux du microcathéter aux débits de 5, 10, 15 et 20 mL/min. B. Vélocities coronaires après adénosine IC puis avec perfusion de solution saline sans les trous latéraux du microcathéter aux débits de 5, 10, 15 et 20 mL/min. C. Vélocities coronaires après adénosine IC puis avec perfusion de solution saline par les trous latéraux du microcathéter aux débits de 5, 10, 15 et 20 mL/min et guide doppler dans le vaisseau controlatéral.

Figure 29. Résultats des protocoles A, B et C en valeurs individuelles à gauche et moyenne à droite avec comparaisons par pair.

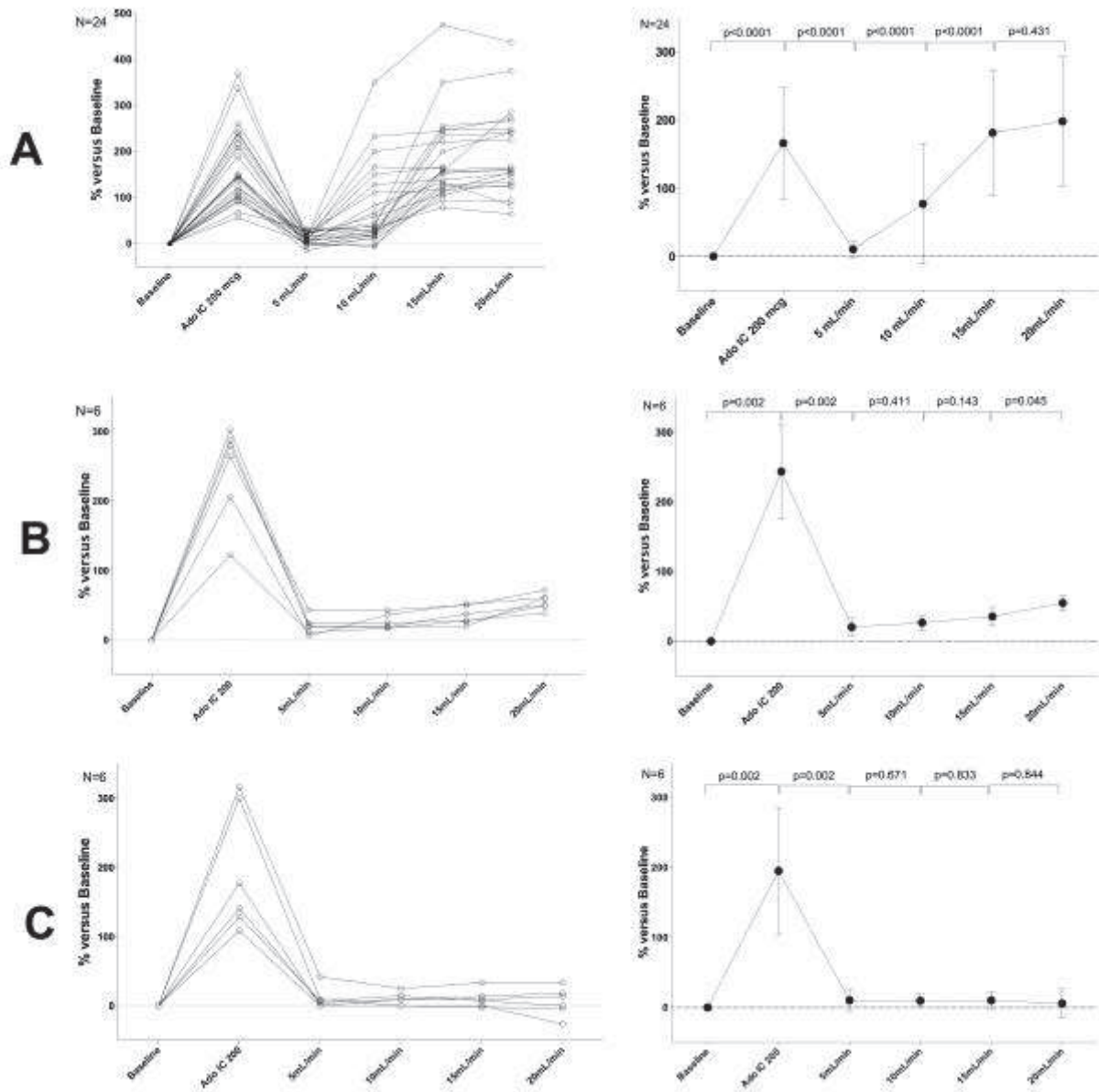


Figure 29 : A. Vélocities coronaires après adénosine IC puis avec perfusion de solution saline par les trous latéraux du microcathéter aux débits de 5, 10, 15 et 20 mL/min. B. Vélocities coronaires après adénosine IC puis sous perfusion de solution saline sans les trous latéraux du microcathéter aux débits de 5, 10, 15 et 20 mL/min. C. Vélocities coronaires après adénosine IC puis sous perfusion de solution saline par les trous latéraux du microcathéter aux débits de 5, 10, 15 et 20 mL/min et guide doppler dans le vaisseau controlatéral.

Cette étude confirme et quantifie notre observation initiale, à savoir que la perfusion en continu d'une solution saline par un microcathéter ayant des trous latéraux avec un débit de 15 à 20 mL/min induit une hyperémie maximale similaire à celle obtenue avec l'adénosine. Le flux coronaire augmente juste après le début de la perfusion (moins de 10 secondes) et le plateau atteint dure aussi longtemps que la perfusion est maintenue. La perfusion de solution saline IC au travers du microcathéter de perfusion n'induit pas de changement hémodynamique systémique ni de dysfonction ventriculaire gauche. L'effet hyperémique ne survient que par les trous latéraux. Ce phénomène est local, il ne se propage pas sur l'artère controlatérale. Le mécanisme probable de cette hyperémie est lié au shear stress et à l'endothélium vasculaire coronaire mais cette supposition reste spéculative et multifactorielle, basée sur les arguments suivants : (1) tous les patients ont reçu des dérivés nitrés IC et le calibre de l'artère coronaire n'a pas varié au cours de la perfusion; (2) le mécanisme ischémique peut être écarté car la même perfusion au travers d'une lumière centrale n'induit pas d'hyperémie et que l'hyperémie, lorsqu'elle est induite, n'a aucun effet sur la fonction ventriculaire gauche à l'échographie. Enfin, le mécanisme du shear stress peut être évoqué car il est connu pour donner une production de NO^{102, 103} et les mécanismes dépendants du NO contribuent à un rétrocontrôle positif pendant l'exercice chez l'animal.^{15, 21, 104, 105} Les cellules endothéliales produisent également d'autres substances vasoactives tels que les prostanoides, l'endotheline et l'EDHF.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Leur rôle exact dans la microcirculation chez l'homme demeure encore largement inconnue.

Cette étude confirme donc l'observation d'une hyperémie maximale induite par la perfusion d'une solution saline par le microcathéter de perfusion, ce qui simplifie le protocole de mesure du débit coronaire maximal et des résistances microvasculaires minimales par thermodilution coronaire.

E) Evaluation de la reproductibilité des mesures du débit coronaire maximal et des résistances microvasculaires minimales chez l'homme.

Afin de valider une méthode de mesure physiologique chez l'homme nous devons respecter certains prérequis. Nous devons tout d'abord nous assurer que le matériel est résistant aux manipulations in vitro. Puis, nous devons vérifier que notre méthode de mesure est fiable et qu'elle correspond aux valeurs obtenues expérimentalement. Enfin, nous devons réaliser chez l'homme des mesures répétées afin de déterminer la reproductibilité de ces mesures. Nous avons précédemment décrit les principes et la méthode de mesure du débit coronaire maximale et des résistances microvasculaires minimales par thermodilution coronaire avec un microcathéter de perfusion. Nous avons déterminé in vitro que les mesures obtenues par thermodilution sont fiables et reproductibles. Puis nous avons montré que cette méthode ne nécessitait pas l'ajout d'adénosine chez l'homme car la perfusion d'une solution saline, au travers du microcathéter de perfusion, induit une hyperémie maximale. Dans la présente étude, en cours d'écriture, nous avons réalisé un test de reproductibilité des mesures du débit coronaire maximale et des résistances microvasculaires minimales par thermodilution chez l'homme.

Matériel et méthode

Population d'étude

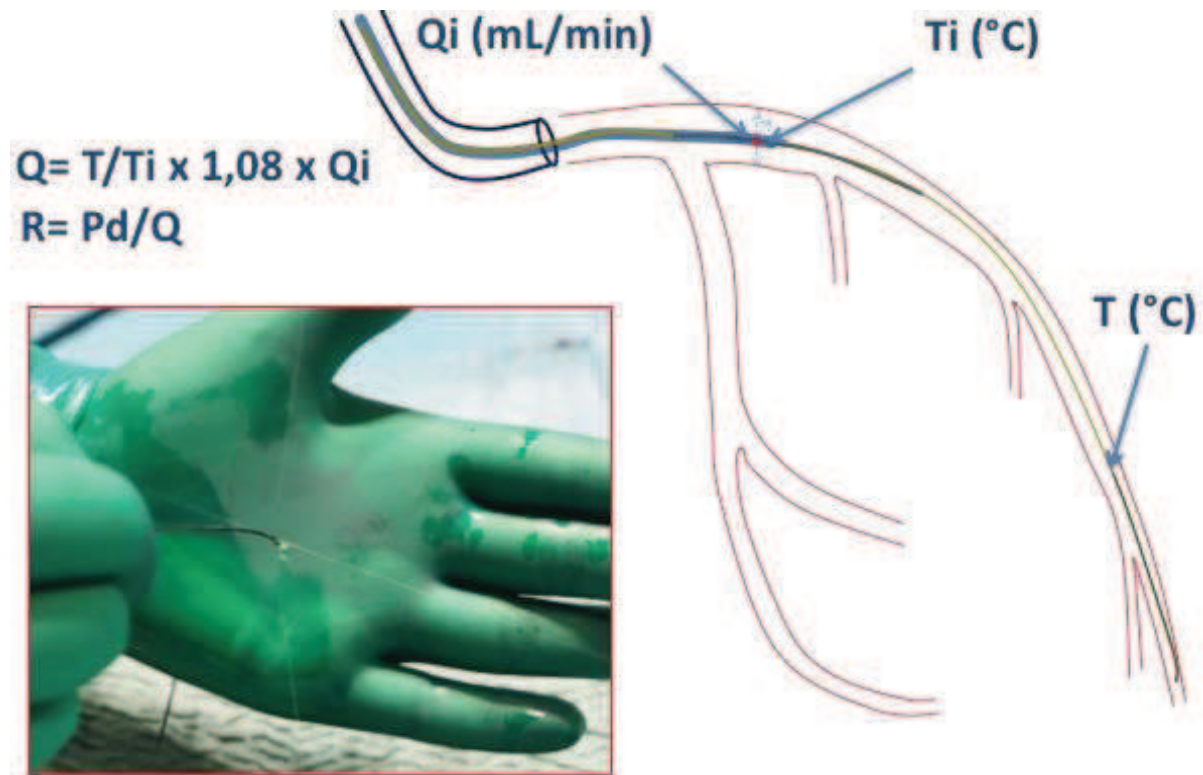
Nous avons inclus dans le centre cardiovasculaire de Aalst de janvier 2015 à septembre 2016 tous les patients avec indication à la réalisation d'une coronarographie ayant des artères coronaires libres de sténose coronaire de plus de 20% par estimation

visuelle. Les patients avaient donné leur consentement éclairé et le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du centre cardiovasculaire de Aalst.

Protocole de mesure par thermodilution coronaire

Durant la procédure de coronarographie par voie d'abord 6F radiale ou fémorale, un catheter guide était avancé jusqu'à l'ostium coronaire du vaisseau étudié. Une administration de dérivés nitrés de 200 µg en IC ainsi que de l'héparine à la dose de 100UI/Kg IV a été systématiquement réalisée. Un guide de pression/température (Certus Wire, St Jude Medical, Minneapolis, MI) était introduit dans le microcathéter de perfusion (RayFlow®, Hexacath, Paris, France). Le microcathéter de perfusion était connecté à une pompe automatique (Medrad Inc., Warrendale, PA, US) remplie d'une solution saline à température ambiante (Figure 30).

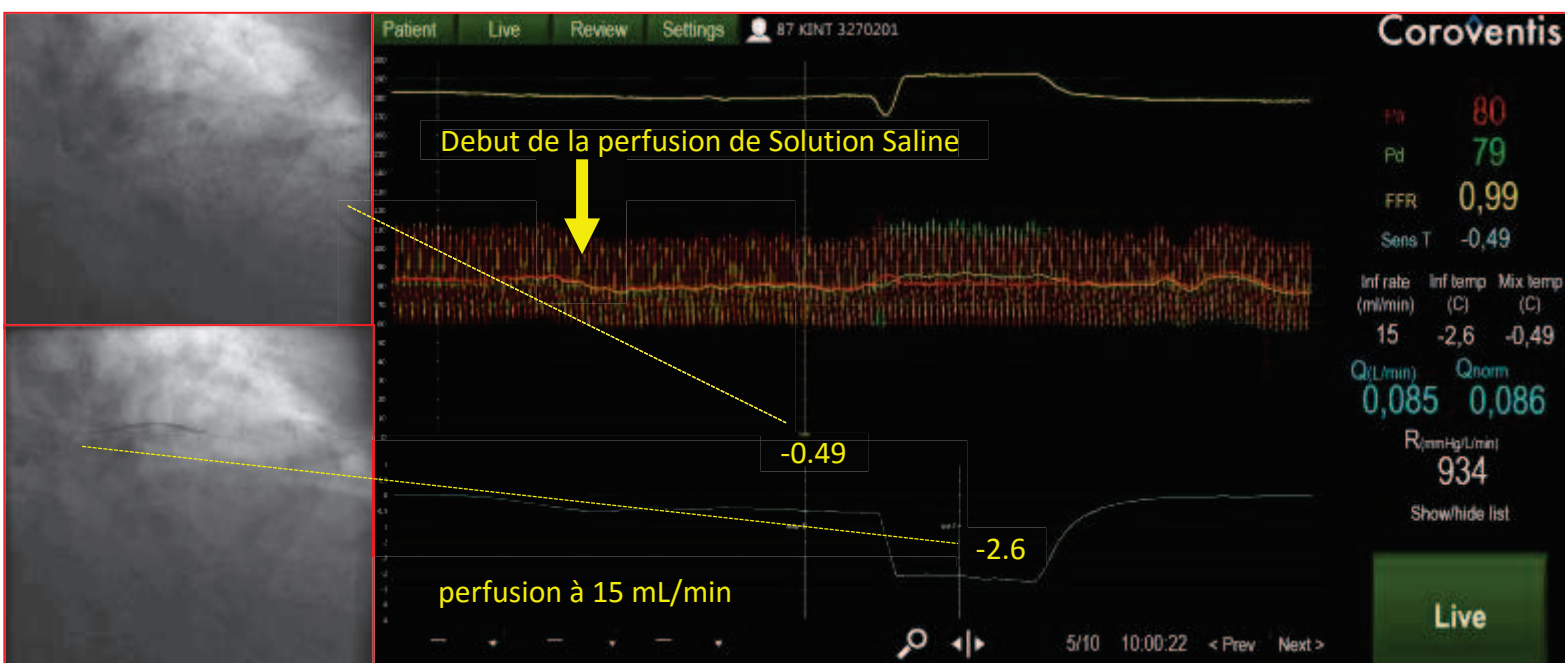
Figure 30. Schéma illustrant une mesure par thermodilution coronaire dans l'IVA.



L'ECG et les courbes de pression étaient enregistrés en continu (Mac-Lab Hemodynamic Recording System, General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A.). Les courbes de températures ont été mesurées via la console (RADIANALYZER St Jude Medical, Minneapolis, MI). Le microcathéter de perfusion et le guide étaient avancés dans la partie proximale du vaisseau étudié. La température était mise à « zéro » dans l'artère coronaire en l'absence de toute perfusion. Puis le guide était avancé en distalité de la coronaire à une distance comprise entre 40 et 60 mm du microcathéter. La perfusion continue de solution saline était débutée à la pompe à un débit de 15 ou 20 mL/min. Après avoir obtenu une courbe stable de thermodilution coronaire (T) nous avons maintenu le signal au moins 30 secondes avant de réaliser un

retrait du guide de pression/température pour obtenir la température de la solution saline à la sortie du microcathéter (Ti) positionné en fluoroscopie au niveau du marqueur radio-opaque du microcathéter. Enfin nous avons arrêté la perfusion de la pompe pour vérifier le zéro de température en fin de mesure. Après chaque première mesure, nous avons systématiquement retiré le guide, le microcathéter et le cathéter guide du patient, puis nous avons réalisé la même mesure une deuxième fois en respectant exactement le même protocole. Nous avons évalué la reproductibilité des mesures par thermodilution du débit coronaire maximale et des résistances minimales avec le logiciel Coroventis (Figure 31).

Figure 31. Exemple de mesure du débit coronaire maximal et des résistances minimales par thermodilution coronaire.



Analyses statistique

La concordance entre la mesure du flux coronaire et des résistances et la reproductibilité des mesures calculées ont été évaluées en réalisant un diagramme de Bland-Altman. Les valeurs de pression coronaire ont été comparées par un test T apparié. Les données ont été exprimées lorsque cela était approprié en moyenne et déviation standard ou médian et intervalle interquartile. Le coefficient de détermination R^2 était calculé pour la corrélation entre deux variables continues avec une valeur de $p < 0,05$ considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées en utilisant les logiciels SPSS version 21 (SPSS inc, Chicago, Illinois, USA) et GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

Résultats

Durant la période de l'étude nous avons inclus 46 vaisseaux chez 27 patients et avons réalisés deux fois 46 mesures du débit coronaire maximale et des résistances minimales par thermodilution coronaire. Nous avons analysé 23 IVA, 7 Cx et 16 CD. Toutes les mesures ont été réalisées avec succès. Le flux coronaire et les résistances étaient en moyenne respectivement de 155 (129–236) mL/min et 0.425 (0.359–0.532) mmHg/L/min dans l'IVA, de 128 (110–187) mL/min et 0.537 (0.493–0.593) mmHg/L/min dans la Cx et de 161 (127–195) mL/min et de 0.472 (0.378–0.653) mmHg/L/min dans la CD. Le protocole était bien toléré cliniquement. Le coefficient de corrélation pour le débit coronaire maximal entre deux mesure était de $R^2=0,91$ ($p<0,001$) (Figure 32). Le coefficient de corrélation pour les résistances coronaires minimales entre deux mesure était de $R^2=0,94$ ($p<0,001$) (Figure 33).

Figure 32. Reproductibilité des mesures du débit coronaire maximale.

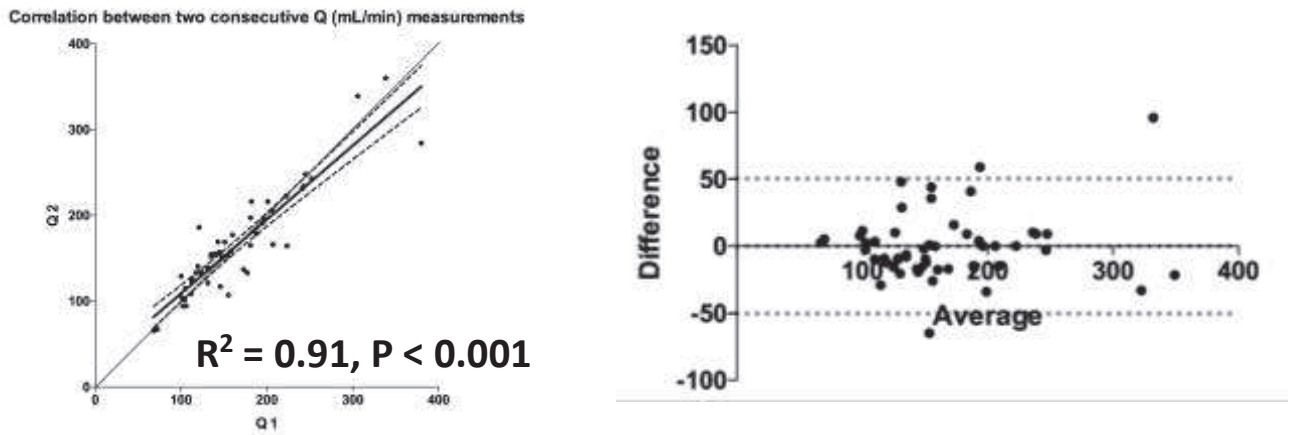


Figure 32 : Coefficient de corrélation à gauche et diagramme de Bland-Altman à droite.

Figure 33. Reproductibilité des mesures de résistance microvasculaire minimales.

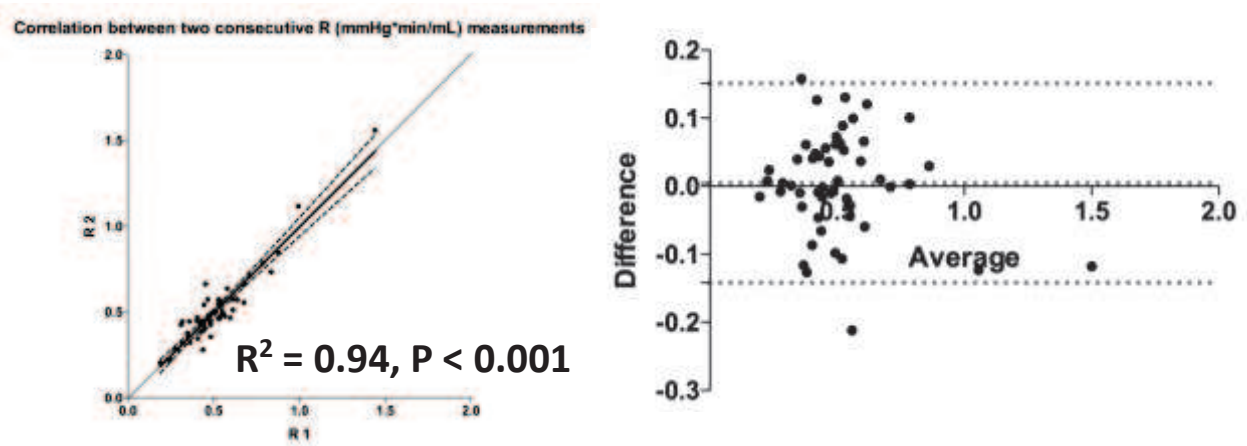


Figure 33: Coefficient de corrélation à gauche et diagramme de Bland-Altman à droite.

Discussion

Cette étude montre une excellente reproductibilité sur plus de 40 mesures avec une bonne tolérance clinique. La mesure du débit coronaire maximal et des résistances coronaires minimales est fiable et reproductible chez l'homme. Aarnoudse et al avaient déjà montré une bonne corrélation ($R^2=0,89$) chez 35 patients⁹⁵ de la mesure du débit coronaire par la méthode de thermodilution et une bonne corrélation avec l'IMR in vitro $R^2=0,94$ ⁹⁹ avec un microcathéter de perfusion qui n'est plus disponible actuellement. Notre nouveau microcathéter de perfusion assure une reproductibilité qui est similaire voire meilleure chez 52 patients. De plus, le microcathéter a obtenu le marquage CE et il est commercialement disponible. Le guide de pression/température est un guide standard de FFR remboursé en France pour la mesure de sténoses intermédiaires chez le patient stable. L'injecteur automatique utilisé dans toute salle de cathétérisme cardiaque est suffisant pour perfuser 15 à 20 mL/min de solution saline en continu. L'installation et la mesure par thermodilution prend actuellement moins de 15 minutes. L'approche de la physiologie coronaire est également simplifiée car nous avons simultanément le débit coronaire maximal, les résistances microvasculaires minimales et la FFR. Nous obtenons aussi un flux coronaire et des résistances en valeurs absolues, celles-ci étant rattachées à la valeur de la FFR et nous pouvons ainsi déduire le débit et les résistances normales attendues par le patient pour une FFR égale à 1. Cette méthode de thermodilution coronaire ouvre de nouvelles perspectives pour l'évaluation de la microcirculation.

Limitation

Dans la présente étude nous avons mesuré la reproductibilité de la thermodilution chez des patients sans sténose coronaire significative. Nos mesures sont reproductibles et le procédé est bien toléré cliniquement. Cependant, certaines limitations doivent être mentionnées. Nous avons un nombre limité de patients mais actuellement nous avons réalisé plus de 150 mesures par thermodilution avec une bonne tolérance clinique, y compris dans le cadre d'infarctus du myocarde. Dans le présent travail nous avons mesuré la reproductibilité des mesures uniquement chez les patients stables. Nous n'avons pas pu établir de valeur de débit coronaire ou de résistances « normales » car elles dépendent de la masse myocardique et de la mesure des trois vaisseaux épicaux avec étude de la masse cardiaque par IRM ou scanner cardiaque.

Conclusion

La mesure du débit coronaire maximal et des résistances microvasculaires minimales est fiable, reproductible et bien tolérée en pratique clinique.

Discussion générale

Avec le progrès des techniques non invasives pour dépister l'ischémie myocardique, il est légitime de repenser l'intérêt de la coronarographie diagnostique. L'intérêt d'une double évaluation anatomique et fonctionnelle d'une sténose coronaire pour guider un geste de revascularisation n'est plus à démontrer. Le scanner coronaire est de plus en plus performant et peut être couplé au calcul de la FFR virtuelle donnant aussi des informations précieuses sur l'anatomie et l'impact hémodynamique d'une sténose coronaire. Cependant, cette technologie présente plusieurs limites exposées dans ce travail. Tout d'abord un scanner coronaire de qualité nécessite quelques prérequis : un rythme sinusal de préférence lent, l'absence de calcification coronaire volumineuse ou étendue, l'absence de stent coronaire. De plus, son intérêt en cas d'urgence coronaire est limité du fait de l'impossibilité d'associer un geste thérapeutique et de l'utilisation d'un produit de contraste, risquant l'accumulation de ce dernier avant de réaliser une coronarographie en urgence. Enfin, les causes d'ischémies myocardiques autres que l'athérosclérose des gros troncs épicaudiques et l'atteinte de la microcirculation ne peuvent pas être évaluées. L'ensemble de notre travail a eu pour objectif principal de montrer l'intérêt de la coronarographie diagnostique associée aux mesures invasives du flux coronaire segmentaire en pratique clinique.

Nous avons montré l'intérêt des tests d'ischémie invasifs. Bien que plusieurs méthodes existent, la technique majoritairement adoptée est la mesure de la FFR pour les raisons suivantes :

- Comparé à l'étude au doppler intrac coronaire, le guide de pression permet d'obtenir un signal très stable avec une variabilité de mesure faible (<3%).

Comparé à tous les tests réalisés en cardiologie, la FFR est la mesure qui présente

le moins de variabilité.¹⁰⁹ De plus, le calcul de la réserve coronaire évaluant le flux coronaire en hyperémie divisé par le flux au repos présente un inconvénient majeur qui est la définition du flux de repos. Comme nous l'avons dit dans la synthèse bibliographique, le flux coronaire est hautement régulé et donc un patient au « repos » en procédure de coronarographie aura un flux « de repos » très variable en fonction de son état d'anxiété, de son confort ou de sa douleur. Enfin, la simple prise de médicament peut modifier ce flux de repos, par exemple le Ticagrelor à un effet « adenosine like » augmentant le flux coronaire de repos et modifiant ainsi la valeur de la réserve coronaire.¹¹⁰

- Les indices de repos permettraient de réduire le coût et la tolérance clinique de la mesure en s'affranchissant de l'adénosine. Nous avons montré dans ce travail que la mesure invasive de la FFR avec les indices de repos a une variabilité de mesure plus grande, une performance diagnostique moindre que la FFR avec du produit de contraste et moindre encore avec la FFR sous adénosine.¹¹¹ En conclusion de ce travail, nous proposons pour les rares cas où la tolérance clinique de l'adénosine pourrait poser un problème (patients bronchospastiques sous bronchodilatateurs par exemple) de mesurer la FFR avec du produit de contraste intrac coronaire qui a un effet hyperémique sous maximal, immédiat, accessible, à moindre coût et avec des performances diagnostiques supérieures aux indices de repos. Enfin, en attendant les résultats des essais cliniques avec les indices de repos (Pd/Pa et iFR) en cours, la mesure de la FFR est pour l'instant la seule à avoir montré un bénéfice clinique dans les essais cliniques.⁶⁻⁸
- L'impact clinique de la FFR chez les patient traités médicalement a été bien établi avec une valeur seuil précise et objective laissant peu de place à l'incertitude diagnostique.^{10, 83} Nous avons montré dans ce travail qu'il existe un continuum

entre la valeur de la FFR et le taux d'évènements cliniques durs (décès toute cause, décès d'origine cardiovasculaire et infarctus du myocarde) chez ces patients traités médicalement.⁸³ L'indication de la revascularisation doit prendre en compte le bénéfice clinique attendu. Or nous avons montré que les taux d'évènements cardiovasculaires étaient égaux chez les patients revascularisés, comparés aux patients traités médicalement pour une valeur de FFR=0,80. Au-dessus de cette valeur, le traitement médical est associé à un meilleur pronostic clinique ; en dessous de cette valeur la revascularisation est associée à un meilleur pronostic clinique. Ce pronostic clinique est d'autant plus important pour des lésions coronaires proximales qui entraînent une plus large zone d'ischémie que les lésions distales. Nous recommandons donc un seuil de FFR clinique de 0,80 pour guider la revascularisation, en particulier pour les lésions proximales.

- Une grande partie de la communauté interventionnelle a cependant eu une réticence à adopter la FFR pour guider la revascularisation. Alors qu'un degré de sténose pouvant causer une ischémie est clairement et facilement concevable, cette notion demeure néanmoins largement incertaine. Un degré de sténose peut induire une ischémie myocardique, ou non, pour de nombreuses raisons telles que le caractère excentrique ou au contraire étendu de la lésion, le remodelage vasculaire, la collatéralité ou la qualité de la microcirculation sous-jacente. De ce fait, il est difficile de prédire le caractère ischémique d'une lésion en se basant uniquement sur l'angiographie coronaire. Nous avons montré dans ce travail que pour des lésions comparables en estimation visuelle, comme automatique, la performance diagnostique de ces indices anatomiques est faible et d'autant plus faible avec l'accumulation des facteurs de risque cardiovasculaires (sous-entendu

une qualité de la microcirculation moindre). Plus particulièrement chez les patients diabétiques, les performances diagnostiques de ces indices anatomiques ne sont pas meilleures que la ligne de chance pour prédire le caractère ischémique ou non des lésions coronaires. En conclusion, l'aspect anatomique d'une sténose coronaire ne permet pas de prédire le caractère ischémique d'une lésion. Pour des lésions coronaires comparables, l'accumulation des facteurs de risque cardiovasculaire influence la valeur de la FFR et in fine conditionne le bénéfice clinique attendu de la revascularisation.

- Malgré l'abondante littérature en faveur de l'utilisation de la FFR en terme de bénéfice clinique, l'étude randomisée FUTURE (The FUnctional Testing Underlying Coronary REvascularization) comparant la stratégie de revascularisation coronaire guidée par angiographie comparée à celle guidée par FFR a été arrêtée prématurément pour un excès de mortalité dans le groupe revascularisation guidée par la FFR chez 936 patients (2% versus 4% ; $p=0.02$). Les raisons évoquées pour cette surmortalité sont les suivantes : la première étant une simple « chance statistique », il est intéressant de noter que le suivi de cette même population ne montre plus de différence significative à un an chez les 797 survivants (HR 1.98; IC 95% 0.85-4.60 ; $p=0,63$). La deuxième raison évoquée est que la population d'étude comportait 46% de syndrome coronaire aigu dont 20% de ST+. Or la maladie coronaire stable et la rupture de plaque responsable d'un syndrome coronarien aigu sont deux mécanismes bien distincts d'ischémie myocardique avec des réponses au traitement médical qui sont différentes. Alors que le coronarien stable aura une bonne réponse attendue au traitement médical, le coronarien instable est plus à risque d'un évènement cardiovasculaire sans revascularisation. Enfin, la dernière raison à évoquer est

que la FFR détermine s'il y a un bénéfice clinique attendu à une revascularisation chez le patient stable. A même qualité myocardique (absence d'infarctus ou d'atteinte de la microcirculation ou autre atteinte myocardique) ce bénéfice clinique peut être comparé entre deux populations. Or, le bon sens nous amène à penser que le pronostic clinique est différent en cas de cicatrice d'infarctus ou d'atteinte de la microcirculation pour une même valeur de FFR. La figure 3 dans ce travail illustre deux valeurs de FFR distinctes pour une même sténose en fonction de la qualité myocardique. De même nous pouvons observer deux valeurs de FFR égales pour des sténoses et des atteintes myocardiques distinctes (Chapitre 4). Il paraît donc important de compléter l'évaluation d'une sténose coronaire par FFR avec une évaluation de la microcirculation permettant ainsi d'évaluer l'intégralité de l'arbre artériel et de déterminer le pronostic clinique d'un patient, en particulier dans le cadre de l'infarctus du myocarde ou chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

La mesure de la microcirculation coronaire est accessible avec un intérêt clinique et des champs d'applications grandissants. L'index des résistances microvasculaires (IMR) est un indice de la microcirculation mesuré qui est indépendant du degré de sténose coronaire épicaudique et qui se base sur le principe de la thermodilution. La mesure de l'IMR nécessite l'induction d'une hyperémie maximale prolongée par l'injection d'adénosine intraveineuse et l'administration manuelle de bolus répétés de 3mL de solution saline au travers du catheter guide.^{89,90} L'IMR a pu montrer son intérêt en pratique clinique dans de nombreuses applications telles que l'infarctus du myocarde^{112, 113}, en post angioplastie coronaire⁹¹, les douleurs thoraciques à coronaires angiographiquement saines^{114, 115}, le pronostic post transplantation cardiaque⁹⁴, les

cardiomyopathies¹¹⁶ ou l'effet des substances pharmacologiques sur la microcirculation.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Nous avons proposé dans ce travail une nouvelle méthode de mesure permettant d'obtenir simultanément le débit coronaire maximal et les résistances microvasculaires minimales en plus de la FFR. Cette méthode de mesure pourrait avoir certains avantages comparés à l'IMR :

- La mesure par thermodilution permet d'obtenir une mesure absolue des résistances microvasculaires (mmHg/L/min) et du débit coronaire (L/min) alors que l'IMR n'est qu'un indice, ce qui rend la compréhension et l'interprétation des résultats plus délicate.
- La mesure par thermodilution est très fiable et reproductible grâce à une perfusion intrac coronaire automatique au travers du microcathéter de perfusion alors que l'injection manuelle répétée de bolus de solution saline pour mesurer l'IMR pourrait être associée à un certain degré de variabilité du fait de la façon d'injecter manuellement le bolus de solution saline.
- La mesure par thermodilution n'implique pas l'injection d'adénosine car la perfusion d'une solution saline induit une hyperémie maximale qui facilite la mesure alors que la mesure de l'IMR nécessite l'induction d'une hyperémie maximale prolongée par de l'adénosine intraveineuse.
- Enfin certaines limites de la thermodilution coronaire sont à considérer comparé à l'IMR. La valeur du débit et des résistances microvasculaires coronaires dépendent de la masse myocardique qui est vascularisée par l'artère coronaire étudiée. Or celle-ci peut varier en fonction de l'anatomie coronaire (dominance, collatéralité). Le guide de mesure de FFR est remboursé en France pour l'évaluation des sténoses coronaires, et il permet également de mesurer l'IMR

(uniquement pour une marque de guide de pression). Or, la thermodilution coronaire nécessite en plus de ce guide de pression/température, un microcathéter de perfusion et donc un coût supplémentaire pour réaliser ces mesures.

La thermodilution coronaire est une nouvelle méthode invasive permettant la mesure absolue du flux coronaire maximal et des résistances minimales segmentaires. Cette technique ouvre une nouvelle voie de recherche de la microcirculation coronaire chez l'homme, ce qui permettra d'améliorer notre compréhension et nos connaissances sur la physiologie de la circulation coronaire et l'impact sur la microcirculation des procédures interventionnelles et des médicaments. De plus, l'obtention de la FFR permet de déduire les valeurs normales attendues chez un patient en l'absence théorique de sténose coronaire épicaudique. Cependant, les implications cliniques pratiques demeurent pour l'instant inconnues. Sur le plan fondamental, l'hyperémie induite par la solution saline est une nouvelle approche de recherche fondamentale en physiologie coronaire sur le rôle de l'endothélium coronaire et du NO dans le shear stress. Sur le plan clinique, un impact clinique pourrait être associé à un débit coronaire abaissé et des résistances augmentées. Les domaines d'application pourraient être l'étude des cardiopathies dites à coronaires saines, l'insuffisance cardiaque et l'atteinte de la microcirculation chez les patients diabétiques. Sur le plan thérapeutique, ces mesures pourront être évaluées en randomisant une population entre un traitement et un placebo puis une nouvelle mesure à distance, ou sur l'impact clinique. L'infarctus du myocarde est un domaine d'application qui paraît particulièrement intéressant dans l'étude de la microcirculation afin d'évaluer l'impact thérapeutique d'un médicament ou d'une technique d'angioplastie coronaire afin de limiter l'embolisation distale dans la

microcirculation et d'améliorer la récupération de cette microcirculation à distance. Enfin, sur le plan physiologique, cette unité de lieu et de temps permet de comprendre la part de chaque composante de l'arbre coronaire. Une sténose angiographiquement serrée est-elle non significative hémodynamiquement ($FFR > 0,80$) parce que la masse myocardique est limitée (débit coronaire bas ou normal et résistances normales) ou parce que la microcirculation coronaire est atteinte avec un débit coronaire diminué et des résistances élevées, préconisant donc un contrôle intensif des facteurs de risque cardiovasculaires. La thermodilution coronaire est donc une technique invasive, sûre, simple et disponible avec des mesures fiables et reproductibles permettant d'obtenir une vision complète du flux segmentaire coronaire en pratique clinique courante.

Conclusion

La circulation coronaire est complexe et hautement régulée afin de permettre une perfusion myocardique adaptée aux besoins physiologiques. Le déséquilibre entre la perfusion et les besoins myocardiques se traduit par l'ischémie. Nous avons vu dans ce travail, les principes et méthodes de mesure invasive du flux coronaire segmentaire en pratique clinique. Cette exploration invasive de la circulation coronaire permet d'apporter des réponses sur l'étiologie, le pronostic des patients et leur prise en charge thérapeutique. Chez les patients ayant une douleur thoracique et une coronarographie sans sténose angiographiquement significative, Lee et al, ont montré que les tests invasifs (test de provocation, l'imagerie endocoronaire, la FFR et l'IMR) permettaient de retrouver une étiologie coronaire dans 77% des cas.¹¹⁴ Les techniques dites non invasives ne permettent pas de corréliser l'ischémie avec l'anatomie coronaire avec précision ni d'évaluer la part de la sténose épicaudique sur l'atteinte microcirculatoire. Les techniques d'imagerie non invasives comme le scanner coronaire ne permettent pas de déterminer la présence d'une ischémie. A l'inverse, la coronarographie couplée aux tests physiologiques permet d'avoir une vision complète de l'anatomie et de la physiologie de l'arbre coronaire. Ainsi la compréhension de la circulation coronaire et l'application chez l'homme des techniques de mesure du flux coronaire segmentaire sont essentielles aujourd'hui pour les cardiologues tant en pratique clinique courante qu'en recherche.

Références

1. Gould KL, Lipscomb K and Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33:87-94.
2. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG and Marcus ML. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *New Engl J Med.* 1984;310:819-24.
3. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:1009-23.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB and Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
5. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK and Boden WE. 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.
6. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF and Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New Engl J Med.* 2009;360:213-24.
7. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF and Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *New Engl J Med.* 2012;367:991-1001.
8. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nuesch E, Juni P and Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2014;371:1208-17.
9. Boden WE. Which is more enduring--FAME or COURAGE? *New Engl J Med.* 2012;367:1059-61.
10. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Dominguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jimenez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, Lopez-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodes-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B and Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1641-54.

11. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ and Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928-34.
12. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, Erbel R, Legrand V, Gwon HC, Remkes WS, Stella PR, van Schaardenburgh P, Bech GJ, De Bruyne B and Pijls NH. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36:3182-8.
13. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R and Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126:1858-68.
14. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, Escaned J, Koller A, Piek JJ and de Wit C. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Europ Heart J*. 2015;36:3134-46.
15. Berdeaux A, Ghaleh B, Dubois-Rande JL, Vigue B, Drieu La Rochelle C, Hittinger L and Giudicelli JF. Role of vascular endothelium in exercise-induced dilation of large epicardial coronary arteries in conscious dogs. *Circulation*. 1994;89:2799-808.
16. Ghaleh B, Hittinger L, Kim SJ, Kudej RK, Iwase M, Uechi M, Berdeaux A, Bishop SP and Vatner SF. Selective large coronary endothelial dysfunction in conscious dogs with chronic coronary pressure overload. *Am J Physiol*. 1998;274:H539-51.
17. Parent de Curzon O, Ghaleh B and Berdeaux A. [Role of the coronary endothelium in vasomotricity]. *Presse Med*. 1997;26:1901-6.
18. Giudicelli JF and Berdeaux A. The effects of nitroglycerin on coronary blood flow. *Nouv Presse Med*. 1980;9:2385-9.
19. Berdeaux A. Nitric oxide: an ubiquitous messenger. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993;7:401-11.
20. Berdeaux A, Dubois-Rande JL and Hittinger L. [Nitrates and coronary vascular endothelium dysfunction]. *Ann Cardiol Angeiol*. 1997;46:391-8.
21. Puybasset L, Bea ML, Ghaleh B, Giudicelli JF and Berdeaux A. Coronary and systemic hemodynamic effects of sustained inhibition of nitric oxide synthesis in conscious dogs. Evidence for cross talk between nitric oxide and cyclooxygenase in coronary vessels. *Circ Res*. 1996;79:343-57.
22. Puybasset L, Giudicelli JF and Berdeaux A. Coronary effects of exogenous and endogenous bradykinin in conscious dogs. *Fundam Clin Pharmacol*. 1997;11:322-30.
23. Su JB, Houel R, Heloire F, Barbe F, Beverelli F, Sambin L, Castaigne A, Berdeaux A, Crozatier B and Hittinger L. Stimulation of bradykinin B(1) receptors induces vasodilation in conductance and resistance coronary vessels in conscious dogs: comparison with B(2) receptor stimulation. *Circulation*. 2000;101:1848-53.
24. Tondangu D, Hittinger L, Ghaleh B, Le Corvoisier P, Sambin L, Champagne S, Badoual T, Vincent F, Berdeaux A, Crozatier B and Su JB. Chronic infusion of bradykinin delays the progression of heart failure and preserves vascular endothelium-mediated vasodilation in conscious dogs. *Circulation*. 2004;109:114-9.
25. Takamura Y, Shimokawa H, Zhao H, Igarashi H, Egashira K and Takeshita A. Important role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in shear stress--induced endothelium-dependent relaxations in the rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:381-7.

26. Huang A, Sun D, Carroll MA, Jiang H, Smith CJ, Connetta JA, Falck JR, Shesely EG, Koller A and Kaley G. EDHF mediates flow-induced dilation in skeletal muscle arterioles of female eNOS-KO mice. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*. 2001;280:H2462-9.
27. Huang A, Sun D, Jacobson A, Carroll MA, Falck JR and Kaley G. Epoxyeicosatrienoic acids are released to mediate shear stress-dependent hyperpolarization of arteriolar smooth muscle. *Circ Res*. 2005;96:376-83.
28. Brahler S, Kaistha A, Schmidt VJ, Wolfle SE, Busch C, Kaistha BP, Kacik M, Hasenau AL, Grgic I, Si H, Bond CT, Adelman JP, Wulff H, de Wit C, Hoyer J and Kohler R. Genetic deficit of SK3 and IK1 channels disrupts the endothelium-derived hyperpolarizing factor vasodilator pathway and causes hypertension. *Circulation*. 2009;119:2323-32.
29. Duncker DJ and Bache RJ. Regulation of coronary vasomotor tone under normal conditions and during acute myocardial hypoperfusion. *Pharmacol Ther*. 2000;86:87-110.
30. Valero-Munoz M, Li S, Wilson RM, Boldbaatar B, Iglarz M and Sam F. Dual Endothelin-A/Endothelin-B Receptor Blockade and Cardiac Remodeling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9.
31. Komori K, Shimokawa H and Vanhoutte PM. Endothelium-dependent relaxation in response to aggregating platelets in porcine femoral veins and its modulation by diet. *Circulation*. 1989;80:401-9.
32. Vanhoutte PM and Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation*. 1989;80:1-9.
33. Luscher TF, Aarhus LL and Vanhoutte PM. Indomethacin improves the impaired endothelium-dependent relaxations in small mesenteric arteries of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens*. 1990;3:55-8.
34. Furchgott RF and Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989;3:2007-18.
35. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev*. 1983;63:1-205.
36. Berne RM, Degeest H and Levy MN. Influence of the cardiac nerves on coronary resistance. *Am J Physiol*. 1965;208:763-9.
37. Young MA and Vatner SF. Regulation of large coronary arteries. *Circ Res*. 1986;59:579-96.
38. Vatner SF, Higgins CB and Braunwald E. Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog. *Circ Res*. 1974;34:812-23.
39. Mohrman DE and Feigl EO. Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation. *Circ Res*. 1978;42:79-86.
40. Bache RJ and Cobb FR. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in the awake dog. *Circ Res*. 1977;41:648-53.
41. Heyndrickx GR, Muylaert P and Pannier JL. alpha-Adrenergic control of oxygen delivery to myocardium during exercise in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1982;242:H805-9.
42. Domenech RJ and Goich J. Effect of heart rate on regional coronary blood flow. *Cardiovasc Res*. 1976;10:224-31.
43. Berdeaux A, Peres da Costa C, Garnier M, Boissier JR and Giudicelli JF. Beta adrenergic blockade, regional left ventricular blood flow and ST-segment elevation in canine experimental myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther*. 1978;205:646-56.
44. Cox DA, Hintze TH and Vatner SF. Effects of acetylcholine on large and small coronary arteries in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983;225:764-9.
45. Murray PA and Sparks HV. The mechanism of K⁺-induced vasodilation of the coronary vascular bed of the dog. *Circ Res*. 1978;42:35-42.

46. Vilaine JP, Berdeaux A and Giudicelli JF. Effects of vagal stimulation on regional myocardial flows and ischemic injury in dogs. *Eur J Pharmacol.* 1980;66:243-7.
47. Feigl EO. Parasympathetic control of coronary blood flow in dogs. *Circ Res.* 1969;25:509-19.
48. Sato A, Terata K, Miura H, Toyama K, Loberiza FR, Jr., Hatoum OA, Saito T, Sakuma I and Gutterman DD. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease. *Am J Physiol Heart Circul Physiol.* 2005;288:H1633-40.
49. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Dellsperger KC and Marcus ML. Comparison of the effects of increased myocardial oxygen consumption and adenosine on the coronary microvascular resistance. *Circ Res.* 1989;65:1296-305.
50. Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, DeFily DV and Chilian WM. Role of nitric oxide in the coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation.* 1995;91:1807-13.
51. Adjedj J, Toth GG, Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Flore V, Di Gioia G, Barbato E, Muller O and De Bruyne B. Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1422-30.
52. Cauty JM, Jr. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circulation research.* 1988;63:821-36.
53. Klocke FJ. Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovascul Dis.* 1976;19:117-66.
54. Cauty JM, Jr., Giglia J and Kandath D. Effect of tachycardia on regional function and transmural myocardial perfusion during graded coronary pressure reduction in conscious dogs. *Circulation.* 1990;82:1815-25.
55. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis.* 1987;29:429-64.
56. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, Eastham CL and Marcus ML. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol.* 1989;256:H383-90.
57. Hoffman JI and Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev.* 1990;70:331-90.
58. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, Camici PG, Cerqueira MD, Chow BJ, Di Carli MF, Dorbala S, Gewirtz H, Gropler RJ, Kaufmann PA, Knaapen P, Knuuti J, Merhige ME, Rentrop KP, Ruddy TD, Schelbert HR, Schindler TH, Schwaiger M, Sdringola S, Vitarello J, Williams KA, Sr., Gordon D, Dilsizian V and Narula J. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1639-53.
59. Bugiardini R and Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005;293:477-84.
60. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bartunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W and De Bruyne B. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2014;35:2831-8.
61. Colombo A and Panoulas VF. Diagnostic coronary angiography is getting old! *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:11-3.
62. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W and Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery

- (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
63. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK and Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:453-95.
64. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, Piroth Z, Rioufol G, Juni P and De Bruyne B. A Prospective Natural History Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2247-2255.
65. Fearon WF, Shilane D, Pijls NH, Boothroyd DB, Tonino PA, Barbato E, Juni P, De Bruyne B and Hlatky MA. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. *Circulation*. 2013;128:1335-40.
66. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK and Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574-651.
67. Morris PD, van de Vosse FN, Lawford PV, Hose DR and Gunn JP. "Virtual" (Computed) Fractional Flow Reserve: Current Challenges and Limitations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1009-17.
68. Carrizo S, Xie X, Peinado-Peinado R, Sanchez-Recalde A, Jimenez-Valero S, Galeote-Garcia G and Moreno R. Functional assessment of coronary artery disease by intravascular ultrasound and computational fluid dynamics simulation. *Port J Cardiol*. 2014;33:645 e1-4.
69. Ha J, Kim JS, Lim J, Kim G, Lee S, Lee JS, Shin DH, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y and Hong MK. Assessing Computational Fractional Flow Reserve From Optical Coherence Tomography in Patients With Intermediate Coronary Stenosis in the Left Anterior Descending Artery. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9.
70. Tu S, Xu L, Ligthart J, Xu B, Witberg K, Sun Z, Koning G, Reiber JH and Regar E. In vivo comparison of arterial lumen dimensions assessed by co-registered three-dimensional (3D) quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:1315-27.
71. Morris PD, Ryan D, Morton AC, Lycett R, Lawford PV, Hose DR and Gunn JP. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUAl Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:149-57.
72. Papafaklis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y, Lakkas LS, Nakatani S, Bourantas CV, Ligthart J, Onuma Y, Echavarría-Pinto M, Tzirka G, Kotsia A, Nikas DN, Mogabgab O, van Geuns RJ, Naka KK, Fotiadis DI, Brilakis ES, Garcia-Garcia HM, Escaned J, Zijlstra F, Michalis LK and Serruys PW. Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire - fractional flow reserve. *EuroIntervention*. 2014;10:574-83.

73. Tu S, Barbato E, Koszegi Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, Tar B, Li Y, Rusinaru D, Wijns W and Reiber JH. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:768-77.
74. Danad I, Szymonifka J, Twisk JW, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P and Min JK. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw095.
75. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, Hanratty C, Banning A, Wheatcroft S, Hobson A, Chitkara K, Hildick-Smith D, McKenzie D, Calver A, Dimitrov BD and Corbett S. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCOR study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:248-55.
76. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Besnard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L and Dupouy P. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation.* 2014;129:173-85.
77. Adjedj J, Ferrara A, Penicka M, Van Mighem C and Wijns W. Coronary artery anomaly and evaluation by FFR computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016.
78. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B and Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354-67.
79. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL and Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation.* 2001;104:2401-6.
80. Adjedj J, Toth GG and De Bruyne B. Invasive measures of myocardial perfusion and ischemia. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57:555-65.
81. Toth GG, De Bruyne B, Rusinaru D, Di Gioia G, Bartunek J, Pellicano M, Vanderheyden M, Adjedj J, Wijns W, Pijls NH and Barbato E. Impact of Right Atrial Pressure on Fractional Flow Reserve Measurements: Comparison of Fractional Flow Reserve and Myocardial Fractional Flow Reserve in 1,600 Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.021.
82. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJ and Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *New Engl J Med.* 1996;334:1703-8.
83. Adjedj J, De Bruyne B, Flore V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, Toth GG, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR, Wijns W and Barbato E. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2016;133:502-8.
84. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, Bonnier JJ, Simon R, Cremer J, Colombo A, Santoli C, Vandormael M, Marshall PR, Madonna O, Firth BG, Breeman A, Morel MA and Hugenholtz PG. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol.* 1999;4:209-19.
85. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD and Mohr

- FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360:961-72.
86. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W and Heyndrickx GR. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107:1877-83.
87. Kim HY, Lim HS, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK, Yoon MH, Tahk SJ, Kang DK, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Gwon HC, Lee SH, Kim EK, Kim SM, Choe Y and Choi JH. Physiological Severity of Coronary Artery Stenosis Depends on the Amount of Myocardial Mass Subtended by the Coronary Artery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1548-60.
88. McGinn AL, White CW and Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation*. 1990;81:1319-30.
89. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG and Yeung AC. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003;107:3129-32.
90. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, Geven M, van de Vosse F, Rutten M, De Bruyne B and Pijls NH. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*. 2004;110:2137-42.
91. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, Ho MY, Kim HS, Loh JP and Oldroyd KG. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2013;127:2436-41.
92. Ng MK, Yong AS, Ho M, Shah MG, Chawantanpipat C, O'Connell R, Keech A, Kritharides L and Fearon WF. The index of microcirculatory resistance predicts myocardial infarction related to percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:515-22.
93. Hennigan B, Layland J, Fearon WF and Oldroyd KG. Fractional flow reserve and the index of microvascular resistance in patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2014;10 Suppl T:T55-63.
94. Yang HM, Khush K, Luikart H, Okada K, Lim HS, Kobayashi Y, Honda Y, Yeung AC, Valentine H and Fearon WF. Invasive Assessment of Coronary Physiology Predicts Late Mortality After Heart Transplantation. *Circulation*. 2016;133:1945-50.
95. Aarnoudse W, Van't Veer M, Pijls NH, Ter Woorst J, Vercauteren S, Tonino P, Geven M, Rutten M, van Hagen E, de Bruyne B and van de Vosse F. Direct volumetric blood flow measurement in coronary arteries by thermodilution. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2294-304.
96. Van't Veer M, Geven MC, Rutten MC, van der Horst A, Aarnoudse WH, Pijls NH and van de Vosse FN. Continuous infusion thermodilution for assessment of coronary flow: theoretical background and in vitro validation. *Med Eng Phys*. 2009;31:688-94.
97. Weisse AB and Regan TJ. A comparison of thermodilution coronary sinus blood flows and krypton myocardial blood flows in the intact dog. *Cardiovasc Res*. 1974;8:526-33.
98. Geven MCF, Bohté VN, Aarnoudse WH, Berg PMJvd, Rutten MCM, Pijls NHJ and Vosse FNvd. A physiologically representative in vitro model of the coronary circulation. *Physiol Meas*. 2004;25:891-904.
99. Aarnoudse W, van den Berg P, van de Vosse F, Geven M, Rutten M, Van Turnhout M, Fearon W, de Bruyne B and Pijls N. Myocardial resistance assessed by guidewire-

- based pressure-temperature measurement: in vitro validation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62:56-63.
100. Van 't Veer M, Adjedj J, Wijnbergen I, Toth G, Rutten M, Barbato E, Pijls N, De Bruyne B. Novel Monorail Infusion Catheter for Volumetric Coronary Blood Flow Measurement in Humans. In Vitro Validation. *EuroIntervention*, 12(6), 701-707. doi: 10.4244/eijv12i6a114.
101. De Bruyne B, Adjedj J, Xaplanteris P, Ferrara A, Mo Y, Penicka M, Flore V, Pellicano M, Toth G, Barbato E, Duncker DJ and Pijls NH. Saline-Induced Coronary Hyperemia: Mechanisms and Effects on Left Ventricular Function. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10.
102. Furchgott RF and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-6.
103. Duncker DJ and Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008;88:1009-86.
104. Parent R, Pare R and Lavallee M. Contribution of nitric oxide to dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Ame J Physiol.* 1992;262:H10-6.
105. Altman JD, Kinn J, Duncker DJ and Bache RJ. Effect of inhibition of nitric oxide formation on coronary blood flow during exercise in the dog. *Cardiovasc Res.* 1994;28:119-24.
106. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW and Meredith IT. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation.* 1999;100:1951-7.
107. Friedman PL, Brown EJ, Jr., Gunther S, Alexander RW, Barry WH, Mudge GH, Jr. and Grossman W. Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with coronary-artery disease. *New Eng J Med.* 1981;305:1171-5.
108. Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH and Sprague RS. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiol.* 2009;24:107-16.
109. Johnson NP, Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Kirkeeide RL and Gould KL. A black and white response to the "gray zone" for fractional flow reserve measurements. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:227-8.
110. Cattaneo M, Schulz R and Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2503-9.
111. Johnson NP, Jeremias A, Zimmermann FM, Adjedj J, Witt N, Hennigan B, Koo BK, Maehara A, Matsumura M, Barbato E, Esposito G, Trimarco B, Rioufol G, Park SJ, Yang HM, Baptista SB, Chrysant GS, Leone AM, Berry C, De Bruyne B, Gould KL, Kirkeeide RL, Oldroyd KG, Pijls NH and Fearon WF. Continuum of Vasodilator Stress From Rest to Contrast Medium to Adenosine Hyperemia for Fractional Flow Reserve Assessment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:757-67.
112. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Carberry J, Teng Yue May V, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Hood S, Watkins S, Davie A, Mahrous Abouzaid A, Mordi I, Ford I, Radjenovic A, Oldroyd KG and Berry C. Comparative Prognostic Utility of Indices of Microvascular Function Alone or in Combination in Patients with an Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2016.
113. Cuculi F, Dall'Armellina E, Manlhiot C, De Caterina AR, Colyer S, Ferreira V, Morovat A, Prendergast BD, Forfar JC, Alp NJ, Choudhury RP, Neubauer S, Channon KM, Banning AP and Kharbanda RK. Early change in invasive measures of microvascular function can predict myocardial recovery following PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35:1971-80.
114. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, Lee DP, Yeung AC and Tremmel JA. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2015;131:1054-60.

115. Prescott E, Abildstrom SZ, Aziz A, Merz NB, Gustafsson I, Halcox J, Hansen HS, Hansen PR, Kastrup J, Michelsen M, Mygind ND, Ong P, Pena A, Rosengren A, Sechtem U and Sogaard P. Improving diagnosis and treatment of women with angina pectoris and microvascular disease: the iPOWER study design and rationale. *Am Heart J.* 2014;167:452-8.
116. Daniels DV and Fearon WF. The index of microcirculatory resistance (IMR) in takotsubo cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:128-31.
117. Sezer M, Oflaz H, Goren T, Okcular I, Umman B, Nisanci Y, Bilge AK, Sanli Y, Meric M and Umman S. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. *New Engl J Med.* 2007;356:1823-34.
118. Sinha SS, Pham MX, Vagelos RH, Perlroth MG, Hunt SA, Lee DP, Valantine HA, Yeung AC and Fearon WF. Effect of rapamycin therapy on coronary artery physiology early after cardiac transplantation. *Am Heart J.* 2008;155:889.e1-6.
119. Fujii K, Kawasaki D, Oka K, Akahori H, Iwasaku T, Fukunaga M, Eguchi A, Sawada H, Masutani M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Ohyanagi M and Masuyama T. The impact of pravastatin pre-treatment on periprocedural microcirculatory damage in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:513-20.

Coronary circulation: Principles and methods of invasive coronary flow measurements in clinical practice.

Summary

Introduction

Coronary circulation is complex and highly regulated while invasive coronary flow measurements techniques allows the assessment of coronary physiology in clinical practice.

Material et methods

We describe in two reviews the principles and methods of different invasive coronary flow measurements techniques in clinical practice. We study the clinical impact of fractional flow reserve (FFR) in intermediate coronary stenosis, the hyperemic agents and dosage to measure FFR and FFR correlation with angiographic indices according to risk factors accumulation. Finally, we describe the principle and method of coronary flow and microvascular resistances measurements with a dedicated infusion microcatheter for coronary thermodilution to obtain assessment of macro and microvascular components of coronary circulation.

Results

We recommend the FFR cut off value of 0.80 to guide revascularization based on our study showing higher myocardial infarction and death rate in patients treated with medical therapy and $FFR < 0.80$ compared to those with $FFR > 0.80$, respectively 9.4 versus 4.8%, $P=0.06$ and 7,5 versus 3,2%, $P=0.06$. We studied different hyperemic agents and dosages and showed that intracoronary adenosine at 100 μg to 200 μg induce maximal hyperemia while contrast medium induce 65% of maximal hyperemia. Therefore, FFR measurements with contrast medium is feasible and has better accuracy than rest indices compared to FFR. We establish the weak correlation between FFR and angiographic indices and weakens correlation as risk factors accumulates, especially in diabetic patients. Finally, we described in three studies the method of absolute coronary flow and microvascular resistances measurements based on thermodilution principle with a dedicated infusion catheter. We showed an accurate measurement with this technique ($R=0.98$), which induces maximal hyperemia without the need of hyperemic agent with reproducible measurements in humans ($R=0,91$).

Conclusion

The use of invasive coronary flow measurements to study the coronary circulation is essential in clinical practice and in research.

Key words: Coronary physiology, coronary circulation, microcirculation, Fractional Flow Reserve, coronary thermodilution

Circulation coronaire : principes et méthodes de mesure invasive du flux coronaire segmentaire en pratique clinique.

Résumé

Introduction

La circulation artérielle coronaire est un système complexe dont les méthodes de mesures invasives permettent une évaluation en pratique clinique.

Matériels et méthodes

Nous développons, dans deux revues, les principes et méthodes des différentes techniques invasives de mesure du flux coronaire en pratique clinique. Puis nous étudions l'impact clinique de l'utilisation de la Fractional Flow Reserve (FFR) dans l'évaluation des sténoses coronaires intermédiaires, les moyens pharmacologiques pour mesurer la FFR et sa corrélation avec l'évaluation angiographique en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires. Enfin, nous décrivons les principes et méthodes d'une technique de mesure du flux coronaire segmentaire permettant d'obtenir la FFR, le flux et les résistances absolues avec un microcathéter de perfusion qui, sur un principe de thermodilution permet d'évaluer distinctement la macro et la microcirculation coronaire.

Résultats

Nous recommandons une valeur seuil de FFR de 0,80 pour guider la revascularisation car le nombre d'événements cardiovasculaires et la mortalité sont spontanément supérieurs chez les patients avec une FFR <0,80 comparativement à une FFR ≥0,80 (9,4 vs. 4,8%, $P=0,06$ et 7,5 vs. 3,2%, $P=0,06$; respectivement). Nous avons étudié différents agents hyperémiant permettant de mesurer la FFR: l'adénosine (100 µg à 200 µg) permettant d'obtenir une hyperémie maximale, et le produit de contraste permettant d'atteindre 65% de cette hyperémie maximale. La mesure de la FFR avec du produit de contraste permet de meilleures performances diagnostiques que les indices de repos comparé à la FFR sous adénosine. Nous avons établi que la corrélation entre la FFR et le degré de sténose angiographique est faible et inversement proportionnel au nombre de facteurs de risque cardiovasculaires, particulièrement chez les patients diabétiques. Enfin, nous avons décrit dans trois études, le principe de thermodilution coronaire et la méthode de mesures du flux coronaire et des résistances microvasculaires avec un microcathéter de perfusion intracoronaire spécifique. Nous avons montré que cette technique est précise ($R=0,98$), qu'elle induit une hyperémie maximale et locale sans agent hyperémiant et quelle est reproductible chez l'homme ($R=0,91$).

Conclusion

La compréhension de la circulation coronaire et l'application chez l'homme des techniques de mesure du flux coronaire segmentaire sont essentielles tant en pratique clinique courante qu'en recherche.

Mots clés : Physiologie coronaire, circulation coronaire, microcirculation, Fractional Flow Reserve