



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Mesure de la fraction du flux de réserve coronarien FFR lors d'une coronarographie

Avril 2015

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Abréviations et acronymes | 5 |
| Résumé | 6 |
| Introduction | 7 |
| 1. Contexte | 9 |
| 1.1 Source d'information..... | 9 |
| 1.2 Contexte médical..... | 9 |
| 1.3 Description de la technique | 10 |
| 1.4 Stratégie de prise en charge médicale en vigueur des syndromes coronariens..... | 13 |
| 1.5 Contexte réglementaire | 18 |
| 1.6 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie | 19 |
| 2. Méthode d'évaluation | 20 |
| 2.1 Rappel des objectifs et population cible..... | 20 |
| 2.2 Méthode générale d'évaluation | 20 |
| 2.3 Dimensions devant être évaluées | 20 |
| 2.4 Comparateur..... | 20 |
| 2.5 Critères de jugement | 20 |
| 2.6 Dimensions non considérées dans ce rapport..... | 21 |
| 2.7 Récapitulation : tableau PICOT..... | 22 |
| 3. Recherche documentaire | 23 |
| 3.1 Bases automatisées de données bibliographiques..... | 23 |
| 3.2 Identification et sélection des documents | 24 |
| 4. Résultats de l'évaluation | 27 |
| 4.1 Efficacité | 27 |
| 4.2 Sécurité..... | 43 |
| 4.3 Conclusion sur la sécurité de la mesure de la FFR | 47 |
| Conclusion générale | 48 |
| Perspectives | 49 |
| Annexe 1. Recherche documentaire..... | 50 |
| Annexe 2. Essais cliniques en cours ou récemment achevés..... | 55 |
| Annexe 3. Références exclues | 59 |
| Annexe 4. Grille AGREE II..... | 61 |
| Annexe 5. Qualité méthodologique globale des recommandations des sociétés savantes et des rapports d'évaluation technologique (critères inspirés de la grille AGREE II)..... | 62 |
| Annexe 6. Conflits d'intérêts des experts ayant contribué aux recommandations | 64 |
| Annexe 7. Gradation des recommandations des sociétés savantes et des conclusions des rapports d'évaluation des agences sanitaires..... | 65 |
| Annexe 8. Critique méthodologique des deux méta-analyses identifiées par le processus de sélection de la littérature | 67 |
| Annexe 9. Essai randomisé en infarctus STEMI | 69 |
| Annexe 10. Essais DEFER et FAME II..... | 72 |
| Annexe 11. Registre R3F | 78 |
| Annexe 12. Listes des tableaux et figures..... | 82 |

| | |
|-------------------------|----|
| Références | 83 |
| Fiche descriptive | 87 |

Abréviations et acronymes

| | |
|---------------|---|
| AFDOC |Association française des malades et opérés cardiovasculaires |
| ALD |Affection de longue durée |
| AMM |Autorisation de mise sur le marché |
| ARS |Agence régionale de santé |
| cf. |confer |
| CHG |Centre hospitalier général |
| CHU |Centre hospitalier universitaire |
| DES |Diplôme d'études spécialisées |
| DESC |Diplôme d'études spécialisées complémentaires |
| DREES |Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques |
| ECG |Electrocardiogramme |
| ESC |Société européenne de cardiologie |
| FFR |Fraction du flux de réserve |
| FEVG |Fraction d'éjection du ventricule gauche |
| Fig. |Figure |
| IRM |Imagerie par résonance magnétique |
| ITT |Intention de traiter |
| IVUS |Échographie end vasculaire |
| LPPR |Liste des prestations et produits remboursables |
| NICE | <i>National Institute of Clinical Excellence</i> (agence de santé britannique) |
| NS |Non significatif |
| NSTEMI |Infarctus myocardique sans sus-décalage du segment ST |
| OCT |Tomographie de cohérence optique |
| PHRC |Programme hospitalier de recherche clinique |
| RCP |Résumé des caractéristiques du produit |
| S |Significatif |
| SCA |Syndrome coronarien aigu |
| SEAP |Service de l'évaluation des actes professionnels |
| SEESP |Service de l'évaluation économique et de santé publique |
| SFC |Société française de cardiologie |
| SFICV |Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire diagnostique et interventionnelle |
| SFCTCV |Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| SFR |Société française de radiologie |
| STEMI |Infarctus myocardique avec sus-décalage du segment ST |
| UNCAM |Union nationale des caisses d'assurance maladie |
| USIC |Unité de soins intensifs cardiologiques |

Résumé

Objectifs

L'objectif a été une évaluation du rapport bénéfice/risque de la mesure de FFR (*fractional flow reserve* : flux de réserve coronaire) lors d'une coronarographie, en but d'obtenir un remboursement de cet acte, suite à une saisine de la Société française de cardiologie (SFC). Le comparateur a été une stratégie de prise en charge comportant une coronarographie sans mesure de FFR. Les patients concernés sont ceux suspects d'angor stable ou de SCA (syndrome coronarien aigu), y compris les infarctus STEMI et NSTEMI, et ayant des sténoses coronaires mono ou pluritronculaires.

Méthode

La méthode utilisée a été une analyse de cohérence entre les recommandations publiées par les sociétés savantes et les rapports d'évaluation des agences sanitaires sur cet acte. La recherche bibliographique a porté sur les publications en langue française et anglaise parues entre janvier 2004 et février 2015.

Du fait de nuances de formulation des recommandations dans certaines situations cliniques, une analyse critique des méta-analyses et des essais randomisés d'efficacité a été effectuée, en cas d'angor stable et en cas d'infarctus myocardique.

Une analyse critique de références portant sur la sécurité de la mesure de FFR a aussi été entreprise.

Résultats

Au total ont été retenues cinq recommandations de sociétés savantes, deux rapports d'évaluation d'agences sanitaires, trois essais randomisés portant sur l'efficacité de l'acte (essai multicentrique FAME I en angor stable et son suivi à deux ans, un essai multicentrique en infarctus NSTEMI), trois essais portant sur la sécurité (dont deux registres). Des essais de thérapeutique, partiellement randomisés (DEFER, FAME II), ont été exclus parce qu'ils n'ont pas comparé pas un groupe avec mesure de FFR *versus* un groupe sans mesure de FFR.

Conclusion

En situation de coronaropathie stable

La mesure de FFR présente un rapport bénéfice/risque favorable en cas de lésions pluritronculaires ou de lésions intermédiaires pour lesquelles les examens antérieurs n'ont pas été contributifs ou n'ont pu être réalisés. Le bénéfice à un an de suivi pour ces patients est une diminution de la survenue des événements cardiaques graves quand la décision d'angioplastie par stent actif a été guidée par la mesure de FFR (*versus* une stratégie basée sur les résultats de coronarographie sans mesure de FFR) selon l'essai randomisé multicentrique FAME I. Les risques liés à l'administration d'adénosine sont connus, les effets indésirables sont très rapidement réversibles à l'arrêt de la perfusion d'adénosine compte-tenu de la demi-vie courte de l'adénosine et les effets cardiaques graves peuvent être maîtrisés, les salles de coronarographie étant équipées de moyens de réanimation cardio-respiratoire graves et de personnel médical et paramédical formé. La mesure de FFR augmente peu la durée de procédure, la dose d'irradiation et le volume de produit de contraste, par rapport à la coronarographie seule. Les complications procédurales sont de l'ordre de 1 % dans les centres entraînés.

En situation d'infarctus STEMI et NSTEMI

Il n'est pas possible de conclure actuellement quant au rapport bénéfice/risque en l'état actuel des connaissances.

Introduction

L'argumentaire ci-dessous concerne la mesure de la FFR (fraction du flux de réserve), acte qui peut se pratiquer lors des coronarographies, afin d'évaluer le retentissement fonctionnel des sténoses coronariennes.

Demande

Historique des demandes

La HAS a reçu une demande de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) en 2011 et une demande de la Société française de cardiologie (SFC) en 2012, au sujet de la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de sténoses coronaires.

L'UNCAM sollicitait l'avis de la HAS en vue d'inscrire la mesure de la FFR comme acte remboursable dans l'indication suivante : « sténose unique ou multiple en l'absence d'ischémie documentée selon les recommandations de 2010 de l'ESC ».

Cette demande n'a pas été initialement inscrite au programme de travail de la HAS, principalement parce qu'une grande partie de la population cible correspondait à celle incluse dans l'étude FUTURE de financement public (PHRC n°27-37, coordonnateur : Pr RIOUFOL aux Hospices civils de Lyon, durée prévue du projet : 78 mois) dont il convenait d'attendre les résultats finaux (1).

La demande de la SFC formulée en septembre 2012 concernait l'usage de la FFR chez les patients avec atteinte monotronculaire intermédiaire d'un vaisseau coronaire.

L'évaluation de la mesure de la FFR chez les patients coronariens porteurs de toute sténose mono ou multi-tronculaire a été inscrite au programme de travail 2013 par le Collège de la HAS, suite notamment à des échanges avec le demandeur.

Objectif et motivations sous-tendant les demandes

La mesure de la FFR permet d'évaluer le retentissement fonctionnel d'une sténose intermédiaire d'une artère coronaire lors d'une coronarographie¹. La coronarographie seule, considérée comme examen de référence, montre l'aspect morphologique des sténoses, mais il s'avère de façon contre-intuitive que le degré de sténose est très mal corrélé à l'ischémie d'aval (2-4). Le résultat de la FFR, pratiquée au décours de la coronarographie, devrait permettre de poser l'indication de revascularisation coronaire (angioplastie ou pontage chirurgical) de façon plus pertinente, en réservant aux sténoses avec retentissement fonctionnel (ischémie), alors que les sténoses sans retentissement fonctionnel ne nécessitent pas de revascularisation.

La SFC souhaite l'inscription de cet acte à la nomenclature en vue de son remboursement. En effet, selon le demandeur, il est pratiqué depuis plusieurs années lors des coronarographies (diagnostiques ou interventionnelles), à l'aide d'un dispositif médical (guide de mesure de pression), non remboursé par la collectivité. Les enjeux pour les professionnels de santé sont d'optimiser la décision thérapeutique de revascularisation des sténoses coronariennes intermédiaires, en évaluant leur retentissement fonctionnel par mesure de la FFR. Cette optimisation a deux objectifs :

- éviter des revascularisations inutiles pour des sténoses sans retentissement fonctionnel (c'est-à-dire sans ischémie) ;
- effectuer des revascularisations utiles au pronostic des patients.

La SFC revendique la mesure de la FFR comme « [un] outil d'aide à la décision, complémentaire des tests de recherche d'ischémie pratiqués en ambulatoire (épreuve d'effort) ou test fonctionnel

¹ Ni le degré de sténose, ni le type d'angor ne sont précisés ouvertement dans la demande de la SFC en 2012. Par contre, la demande de l'UNCAM effectuée en 2011 concernait des sténoses de 50 % à 90 %, mono ou pluritonculaires, chez des patients avec angor stable.

localisateur (échocardiographie, scintigraphie, IRM). Elle trouve sa place lorsque ceux-ci n'ont pas été pratiqués ou lorsque leurs résultats sont discordants avec ceux de la coronarographie ou douteux (non ou difficilement interprétables) ».

Selon la SFC, les sténoses fonctionnellement significatives (FFR < 0,8) doivent être revascularisées afin d'améliorer le pronostic de ces patients. En revanche, les sténoses non significatives (FFR > 0,8) ont un excellent pronostic spontané et ne doivent pas être revascularisées.

Principaux arguments de la SFC

La SFC a justifié sa demande en se fondant sur les recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC), datant de 2010 (concernant la revascularisation) (5), et d'après les résultats de l'étude DEFER (6).

La population cible de cette étude (multicentrique, partiellement randomisée) (6) était constituée de patients ayant un angor stable avec lésion coronarienne monotronculaire. Les auteurs ont conclu que les sténoses avec FFR $\geq 0,75$ (> 0,80 selon le seuil actuel) ne nécessitaient pas de geste de revascularisation (par angioplastie avec stent nu), car le pronostic global évalué par un critère composite (mortalité de toute cause, infarctus myocardique, pontage coronarien, angioplastie coronaire) à cinq ans n'était pas différent entre traitement médical seul et traitement médical avec angioplastie avec stent nu.

Impact attendu de l'évaluation demandée dans la saisine

La mesure de la FFR devrait permettre de rationaliser les pratiques d'actes de revascularisation (surtout en évitant des angioplasties inutiles), en se basant sur le pronostic attendu des patients (survenue d'évènements cardiovasculaires graves).

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des recommandations récentes de sociétés savantes (7-11), des rapports d'évaluation d'agences sanitaires (12, 13) et des revues générales (14-16).

1.2 Contexte médical

1.2.1 Pathologie concernée

Les affections concernées sont les coronaropathies mono ou pluritronculaires, en cas de coronaropathie stable ou de syndrome coronarien aigu (SCA).

1.2.2 Histoire naturelle

Les coronaropathies, de présentation chronique (angor stable) ou aiguë (SCA), résultent d'une inadéquation aiguë entre les besoins et les apports du myocarde en oxygène, apports assurés par les artères coronaires.

Au repos, l'extraction de l'oxygène apporté par les artères coronaires aux myocytes est déjà maximale. À l'effort, afin d'assurer une demande plus importante en oxygène, les artères coronaires se dilatent afin d'augmenter la perfusion myocardique.

► Physiopathologie

Les syndromes coronariens aigus résultent d'une diminution brutale du flux coronarien, le plus souvent due à des sténoses athéromateuses d'une ou de plusieurs coronaires avec plaque(s) d'athérome érodée(s) ou rompue(s) et thrombose surajoutée. Dans les SCA, l'occlusion coronaire existe même au repos, elle est soit complète provoquant un infarctus (zone de myocarde nécrosée), soit subtotale avec douleur persistante au repos (angor instable).

Dans les coronaropathies stables, l'inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde n'apparaît qu'à l'effort et s'avère réversible après arrêt de l'effort.

► Etiologies

L'étiologie prépondérante des coronaropathies est l'athérosclérose coronarienne.

La formation de plaque athéroscléreuse est un processus lent, prenant plusieurs années. Progressivement, la taille et l'épaisseur de la plaque athéroscléreuse va augmenter, faire protrusion dans la lumière artérielle en réduisant progressivement le diamètre : c'est le phénomène de sténose coronaire. Toutefois, les artères coronaires peuvent compenser ce phénomène jusqu'à un stade avancé par un mécanisme de remodelage artériel, se traduisant par une augmentation de la taille de l'artère et par un développement de circulation collatérale.

La composition de la plaque athéroscléreuse (chape fibromusculaire et centre lipidique) va déterminer sa stabilité. Ainsi, une plaque présentant une chape fibreuse épaisse avec un cœur lipidique réduit sera beaucoup plus stable qu'une plaque présentant une chape fibreuse fine avec un cœur lipidique volumineux.

Lorsque la chape fibreuse est trop fine, la plaque s'érode ou se rompt, mettant en contact le sang avec le cœur lipidique contenant des composés thrombogènes. Il en résulte une agrégation plaquettaire puis la formation d'un thrombus fibrino-plaquettaire avec réaction inflammatoire aggravant l'occlusion artérielle et les dégâts tissulaires au niveau du myocarde.

D'autres étiologies peuvent être à l'origine d'une diminution du flux coronarien sans sténose athéromateuse des coronaires, comme des spasmes des artères coronaires (syndrome de Prinzmetal) et des insuffisances coronariennes « fonctionnelles » (anémie, hyperthyroïdie, myocardopathies hypertrophiques, rétrécissement aortique serré...), sans oublier le syndrome X (dû à des dysfonctions de la microcirculation avec coronaires saines). Le plus souvent ces étiologies provoquent un angor d'effort, bien que l'angor spastique puisse survenir au repos. Dans de rares cas, un syndrome coronarien aigu peut résulter d'une artérite, d'un traumatisme, d'une dissection des artères coronaires, d'une thrombo-embolie, d'anomalies congénitales, d'abus de cocaïne, ou d'une complication de cathétérisme cardiaque (17).

1.2.3 Gravité

Globalement, les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité après les cancers en France depuis 2004.

D'après le rapport de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) sur « L'état de santé de la population en France, rapport 2009-2010 » (18), les taux de décès standardisés pour 100 000 habitants par cardiopathie ischémique en France métropolitaine étaient en 2006 de 57,1 pour les hommes et de 22,4 pour les femmes. La comparaison avec les taux français de 2000 a montré une diminution de cette mortalité de 24 % pour les hommes et de 25 % pour les femmes.

La gravité des angors stables avec atteinte monotronculaire est très variable selon les facteurs associés de risque cardiovasculaire, notamment diabète, tabagisme, et selon l'observance des règles hygiéno-diététiques et du traitement médicamenteux. La pathologie de ces patients peut rester stable ou se compliquer d'angor instable, d'infarctus myocardique (mortel ou non), ou de mort subite, et/ou atteindre d'autres coronaires (sténoses coronaires pluritronculaires et risque d'insuffisance cardiaque ischémique), et/ou la pathologie athéromateuse peut s'étendre à d'autres artères avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs et/ou accident vasculaire cérébral.

1.2.4 Fréquence de l'acte

Dans l'étude française RAY'ACT (19), qui a analysé plus de 50 000 coronarographies diagnostiques ou suivies d'angioplastie, effectuées durant l'année 2010 par 44 centres hospitaliers publics non universitaires ou militaires ou privés à but non lucratif, la mesure de la FFR était effectuée dans 1,9 % des coronarographies diagnostiques (543 cas) et 2 % des angioplasties (479 cas).

Le nombre d'actes effectués en France en 2010, sans remboursement du dispositif ni de l'acte de mesure de la FFR, était estimé entre 26 000 et 31 000/an, selon la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)². Il était plus élevé que celui de l'étude RAY'ACT car étaient estimés aussi les actes faits en CHU, en centres privés à but lucratif et dans d'autres centres n'ayant pas participé à l'étude RAY'ACT.

1.3 Description de la technique

L'acte de mesure de la FFR se pratique au cours de la coronarographie et donne une réponse immédiate.

1.3.1 Définition et aspect théorique

La fraction du flux de réserve coronarien (FFR) est un index utilisé afin d'évaluer l'importance fonctionnelle d'une lésion coronarienne épicaudique sténosante. La FFR est basée sur le concept de réserve coronaire (14, 16), rapport entre :

- le flux maximal (après injection d'un vasodilatateur) dans une artère coronaire sténosée ;

² Indiqué dans la demande de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) en 2011.

- et le flux coronarien maximal en l'absence de sténose.

Le flux est égal au gradient de pression divisé par les résistances. Lorsque les résistances sont minimales et constantes (ce qui est le cas lors d'une hyperémie maximale), le flux est proportionnel à la pression. La FFR est obtenue par le rapport entre la pression distale (en aval de la sténose) sur la pression proximale (pression aortique) lors d'une épreuve d'hyperémie maximale (après injection de vasodilatateur).

La technique de mesure de la FFR s'effectue au cours de la coronarographie (acte invasif) ; elle consiste à mettre en place un capteur de pression sur guide dans l'artère coronaire au-delà de la sténose à analyser, puis à injecter un vasodilatateur (adénosine). On mesure les pressions en amont et en aval de la sténose après injection d'adénosine, puis on calcule un rapport de pressions (pression distale en aval de la sténose/ pression aortique).

1.3.2 Description technique

En pratique, pour mesurer la FFR, il faut un cathéter, un capteur de pression sur guide, un médicament capable d'induire une hyperémie maximale (vasodilatateur) et un système de mesure.

► Cathéters

L'utilisation de cathéters d'intervention est préférable (16, 20) à celle de cathéters diagnostiques, pour pouvoir effectuer si besoin une angioplastie sans friction du fil de pression.

► Guides de pression

La mesure de pression intracoronaire nécessite l'utilisation d'un guide avec un capteur de pression situé à son extrémité. Le capteur de pression doit transmettre l'information de mesure de pression à un système receveur, lequel est connecté avec un enregistrement hémodynamique.

Deux fabricants commercialisent des fils de pression, disposant chacun d'un marquage CE :

- la firme *Saint Jude Medical Systems Inc.*, Uppsala, Suède commercialise « PRESSURE WIRE Aeris » et « PRESSURE WIRE Certus with Agile Tip » ;
- la firme *Volcano Inc.*, Rancho Cordova, CA, Etats-Unis commercialise « VOLCANO PRIME WISE PRESTIGE », « VOLCANO PRIME WIRE PRESTIGE PLUS », « VERRATA », et « FLOWWIRE » et un système intégré combinant les mesures de pression et de flux intracoronaires et l'échographie intra-coronaire (« s5TMi IVUS System »).

► Moniteurs (systèmes receveurs)

Les mesures de pression prises par le capteur « PRESSURE WIRE Certus » doivent être transmises à un récepteur spécifique « RADIANALYZER Xpress monitor » (commercialisé par *Saint Jude Medical*), celles prises par « PRESSURE WIRE Aeris » sont compatibles avec les systèmes polygraphiques des appareils de marque suivante : *Ge Healthcare*, *Mennen Medical*, *McKesson* et *Siemens*.

► Hyperémie

Pour obtenir une dilatation maximale des deux compartiments de la circulation coronarienne (épicardique et microcirculation), un bolus de dérivé nitré, administré au moins deux minutes avant la mesure de la FFR, neutralise toute forme de spasme/vasoconstriction au niveau des artères coronaires épicardiques. L'agent le plus utilisé pour obtenir une hyperémie maximale du compartiment de la microcirculation est l'adénosine soit en administration intracoronaire (bolus de 100-150 µg dans la coronaire gauche et 50-100 µg dans la coronaire droite), soit en intraveineuse 140 µg/kg/min (16).

1.3.3 Interprétation des résultats

► Valeurs normales et pathologiques

La valeur normale de la FFR est 1 pour chaque patient et chaque artère coronaire épigardique. La valeur de la FFR décroît progressivement pour une sténose de sévérité fonctionnelle croissante.

La FFR a une valeur seuil qui peut identifier les lésions hémodynamiquement significatives. Une lésion avec FFR inférieure à 0,75 induit une ischémie en aval, alors que ce n'est jamais le cas lorsque la FFR est supérieure à 0,80. Ces résultats ont été très bien corrélés avec des tests non invasifs lors de la validation de la technique dans les années 1990 (21).

La FFR est indépendante de tout changement hémodynamique comme la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la contractilité (15).

La FFR prend en considération la circulation collatérale (15) : la pression coronaire distale mesurée lors de l'hyperémie maximale reflète à la fois les flux antérograde et rétrograde, selon leur contribution. Cela est valable pour une artère avec une sténose qui reçoit des collatérales, tout comme une artère avec sténose intermédiaire, qui fournit elle-même des collatérales pour une autre artère avec sténose plus sévère.

Lors des mesures de la FFR, la position exacte du capteur de pression peut être surveillée en permanence et directement visualisée dans l'artère coronaire sous fluoroscopie. En retirant le capteur lors de l'hyperémie maximale, l'opérateur obtient à chaque instant la valeur de la résistance anormale du segment artériel situé entre le cathéter de guidage et le capteur de pression. De cette façon, la FFR rend possible l'évaluation « par segment » avec une précision et une résolution spatiales de l'ordre de quelques millimètres (16).

Le résultat de la FFR est très mal corrélé au diamètre d'une sténose évaluée en coronarographie. Ainsi, seulement un tiers des sténoses estimées morphologiquement à 50 à 70 % par la coronarographie et 80 % des sténoses de 70 à 90 % déterminées morphologiquement par la coronarographie sont ischémiantes si l'on prend le résultat de la FFR comme test de référence (3).

1.3.4 Variantes

Une mesure de la FFR sans vasodilatation systématique (*instantaneous wave-free ratio* : iFR) est en cours de développement (22) et ne sera donc pas évaluée dans cet argumentaire. Cette technique nécessite le même capteur de pression.

1.3.5 Diffusion actuelle de la mesure de FFR

D'après le protocole du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) FUTURE (1), 45 centres de coronarographie en France étaient équipés de guides de pression pour mesure de la FFR en 2010.

En 2014, selon la SFC, 200 centres français de coronarographie savent pratiquer la mesure de la FFR avec les capteurs de pression de la firme *Saint Jude* ou de la firme *Volcano* ou les deux.

1.3.6 Bénéfice espéré de la technique

Le bénéfice attendu, selon le demandeur et des revues générales récentes (14, 15), découle des résultats de trois études principales (3, 6, 23) :

- éviter des angioplasties inutiles (avec $FFR \geq 0,75$, $> 0,80$ avec le critère actuel) d'après l'étude DEFER (6) ;
- revasculariser les sténoses ischémiantes avec $FFR \leq 0,80$ d'après l'étude FAME I (3) et FAME II (23).

1.3.7 Risques attendus de la technique

Le positionnement du guide de mesure de pression est identique à celui effectué avec un guide d'angioplastie. Les risques vasculaires attendus liés à la mesure de la FFR sont donc les mêmes que ceux engendrés par un guide d'angioplastie lors d'une coronarographie (3) : dissection ou occlusion du vaisseau, perforation, embolie, spasme. Toutefois, la mesure de la FFR peut allonger la durée de la procédure.

Le médicament utilisé, ADENOSCAN, a une AMM, mais dans une autre indication que la mesure de FFR, d'après le chapitre 4.1 indication de son Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : « ADENOSCAN intraveineux est un vasodilatateur coronarien destiné à être utilisé lors de la scintigraphie de perfusion myocardique lorsque l'épreuve d'effort est impossible à effectuer ou inappropriée » (24).

Ses effets secondaires sont bien connus et mentionnés dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (24). D'après la Société française d'imagerie cardiovasculaire (SFICV) (25), les seuls effets indésirables graves observés lors d'une perfusion d'ADENOSCAN sont la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire complet, de pause sinusale ou de collapsus, dans 0,5 à 3 % des cas.

La mesure de la FFR est un des facteurs associés à une irradiation plus élevée (mesurée par le produit aire-Kerma KAP) en coronarographie diagnostique ou interventionnelle (suivie d'angioplastie), dans l'étude française RAY'ACT publiée en 2014 (19), probablement parce qu'elle allonge le temps de radioscopie.

La mesure de la FFR nécessite une injection supplémentaire de produit de contraste iodé.

1.4 Stratégie de prise en charge médicale en vigueur des syndromes coronariens

1.4.1 Stratégie diagnostique

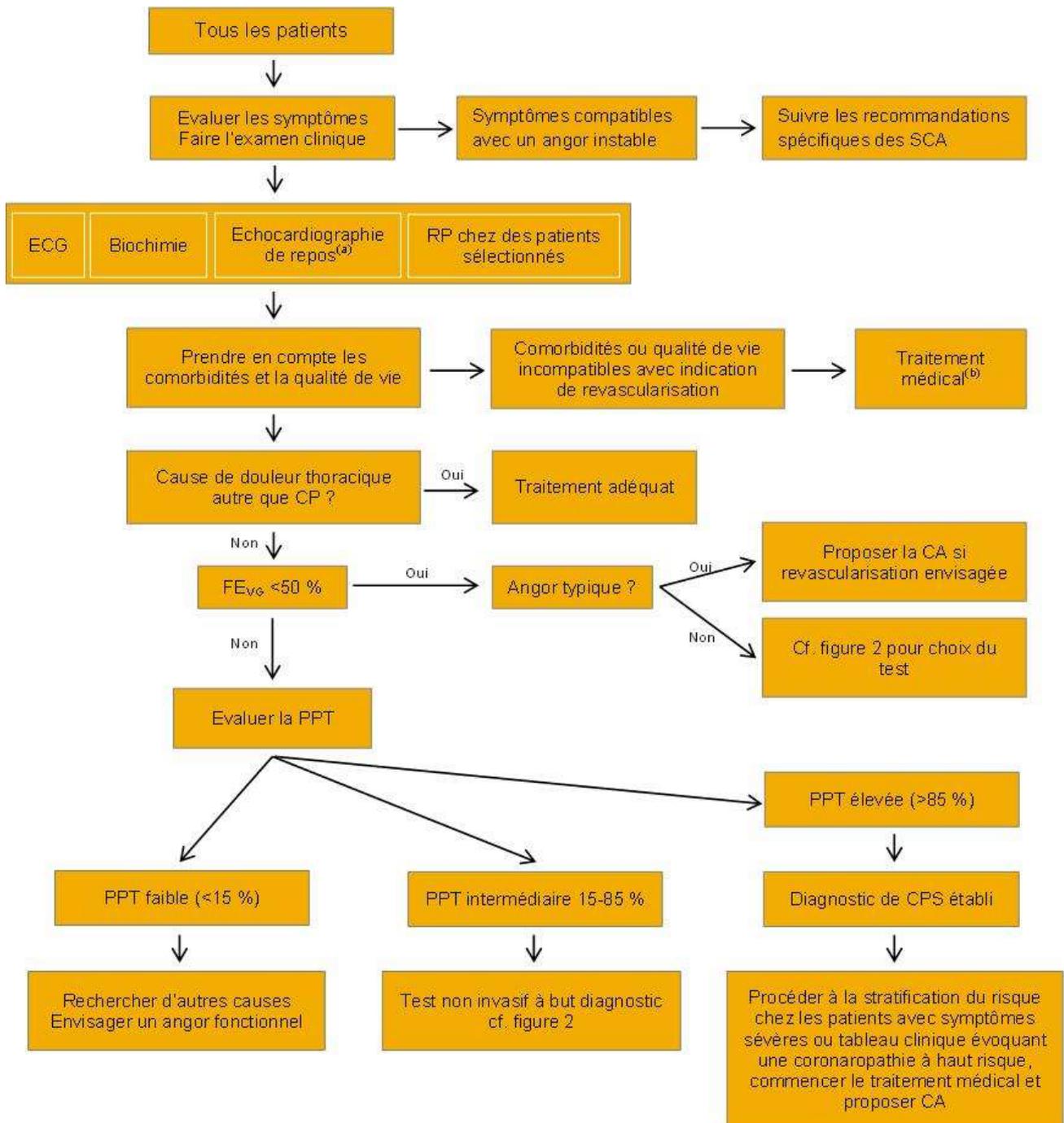
► En Europe

D'après les recommandations de l'ESC de 2013 (7) concernant la prise en charge de l'angor stable, la démarche diagnostique s'établit par étape et dépend de la probabilité pré-test de coronaropathie stable (cf. Figure 1 extraite de ces recommandations). Cette probabilité a été établie par l'ESC selon l'âge et le sexe du patient et le type de douleur (angor typique, angor atypique, douleur thoracique non angineuse), sans inclure les facteurs classiques de risque cardiovasculaire autres que l'âge et le sexe (diabète, tabagisme, hypertension artérielle, antécédents familiaux, obésité).

Une coronarographie est indiquée d'emblée :

- en cas d'angor typique avec insuffisance cardiaque gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche < 50 %) si une revascularisation est envisageable ;
- en cas de probabilité pré-test élevée (> 85 %).

Figure 1. Prise en charge diagnostique initiale des patients suspects de coronaropathie d'après les recommandations de l'ESC en 2013 (7)

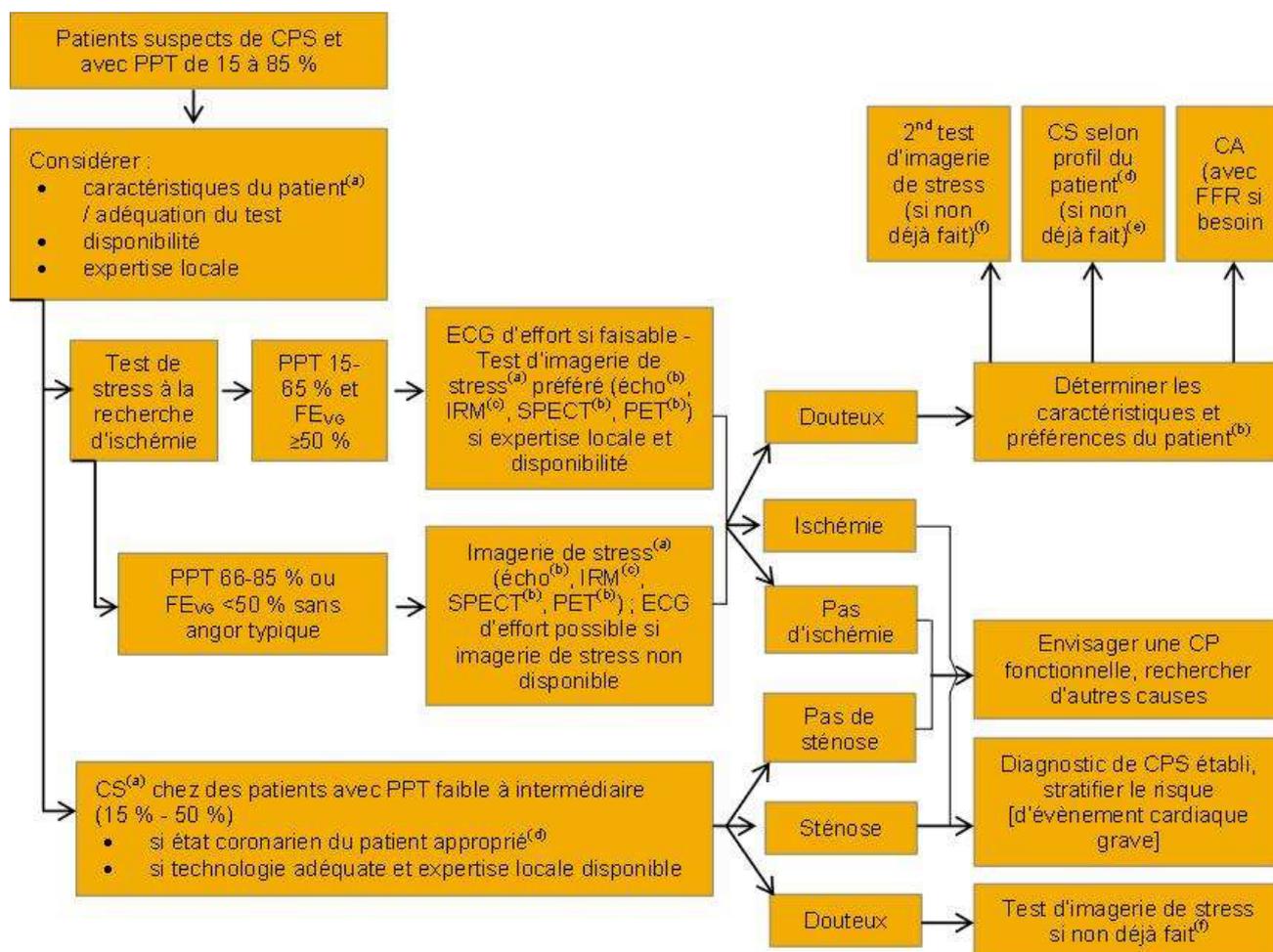


(a) peut-être omises chez les patients très jeunes et en bonne santé avec forte suspicion d'une cause extracardiaque de douleur thoracique et chez des patients avec comorbidités pour lesquels le résultat d'échographie n'a pas de conséquence pour la suite de la prise en charge.

(b) si le diagnostic de CPS est douteux, un test de stress pharmacologique avant traitement peut être raisonnablement effectué.

CA : coronarographie invasive ; CP : coronaropathie ; CPS : coronaropathie stable ; ECG : électrocardiogramme ; FE_{VG} : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PPT : probabilité pré-test ; RP : radiographie thoracique ; SCA : syndromes coronariens aigus.

Par contre, en cas de probabilité pré-test intermédiaire (de 15 % à 85 %), la coronarographie peut être proposée dans un second temps en fonction des résultats des tests non invasifs (cf. Figure 2 des recommandations de l'ESC).

Figure 2. Tests non invasifs chez des patients suspects de coronaropathie stable avec probabilité pré-test intermédiaire d'après les recommandations de l'ESC en 2013 (7)


^(a) considérer l'âge du patient au regard de l'exposition irradiante.

^(b) chez les patients incapables d'exercice, employer l'échocardiographie ou la scintigraphie avec stress pharmacologique.

^(c) l'IRM est seulement effectuée avec stress pharmacologique.

^(d) le résultat peut être douteux en cas de calcifications sévères diffuses ou focales.

^(e) procéder comme dans le cas du coroscanner.

^(f) procéder comme dans le cas du test de stress.

CA : coronarographie invasive ; CP : coronaropathie ; CPS : coronaropathie stable ; CS : coroscanner ; ECG : électrocardiogramme ; FEV_g : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PET : tomographie par émission de positons ; PPT : probabilité pré-test ; SPECT : scintigraphie.

► Aux Etats Unis

Les recommandations de l'*American College of Cardiology Foundation (ACCF)* portant sur le diagnostic et le traitement des coronaropathies stables (9) et celles concernant les indications de la coronarographie diagnostique en cas de suspicion de coronaropathie stable (10) distinguent, comme celles de l'ESC, trois types de douleur : douleur angineuse typique, douleur atypique, douleur thoracique non angineuse.

Néanmoins, contrairement à l'ESC, les recommandations nord-américaines aboutissent à quatre et non à trois groupes de probabilité pré-test (< 5 % probabilité très faible d'avoir une coronaropathie chronique, de 5 % à 10 % probabilité faible, de 10 % à 90 % probabilité intermédiaire, > 90 % probabilité élevée). Plusieurs algorithmes sont utilisables au choix par les cliniciens pour aboutir à l'estimation de la probabilité pré-test. A cette notion s'ajoute une probabilité de risque global de coronaropathie chronique à dix ans. Les indications de coronarographie en cas de suspicion de

coronaropathie chronique sont considérées appropriées ou inappropriées ou incertaines dans différentes situations :

- en l'absence de test non invasif de stress ;
 - selon le risque global de coronaropathie chronique à dix ans pour les patients asymptomatiques,
 - selon la probabilité pré-test pour les patients symptomatiques ;
- en cas de test non invasif de stress effectué ;
 - en fonction des résultats des tests (les tests étant divisés en six catégories : ECG d'effort, test de stress avec imagerie, échocardiographie, score calcique, coroscaner, IRM cardiaque) et en fonction de FE_{VG} pour les tests de stress avec imagerie et échocardiographie,
 - pour chaque catégorie de test, selon le statut symptomatique ou asymptomatique du patient.

En juin 2014, l'*American Heart Association* (AHA), associée à d'autres sociétés savantes, a établi un consensus sur l'utilisation des tests non invasifs chez les femmes suspectes de cardiopathie ischémique (26).

En juillet 2014, l'*American College of Cardiology* (ACC), associé à d'autres sociétés savantes, a actualisé ses recommandations de 2012 pour la partie thérapeutique des coronaropathies, sans nouvel algorithme de diagnostic (27).

Au total, les recommandations des différentes sociétés savantes américaines concernant les indications de coronarographie en cas de coronaropathie stable sont plus ou moins détaillées selon les sociétés, et non superposables aux recommandations de l'ESC.

► Au Canada

En 2014, la *Canadian Cardiovascular Society* (28) a proposé un algorithme de diagnostic pour les coronaropathies stables, un peu différent de celui de l'ESC et des sociétés savantes nord-américaines.

1.4.2 Examens non invasifs pouvant être effectués avant la mesure de la FFR

Le demandeur cite trois autres modalités de « tests fonctionnels localisateurs non invasifs » pour diagnostiquer une ischémie myocardique :

- **échocardiographie de stress** correspondant à deux actes possibles ;
 - « **échocardiographie transthoracique continue avec épreuve pharmacologique de stress**, pour étude de la viabilité et/ou de l'ischémie du myocarde »,
 - « **échocardiographie transthoracique continue avec épreuve de stress sur lit ergométrique** » ;
- **scintigraphie myocardique de stress** : soit stress pharmacologique, (le plus souvent PERSANTINE = dipyridamole, associé à une activité physique de pédalage de faible intensité, ou dobutamine ou RAPISCAN = régadénoson), soit effort physique sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique ;
- **scintigraphie de repos et d'effort/ou de stress** ;
- « **IRM fonctionnelle du cœur avec épreuve pharmacologique de stress** ».

Ces trois examens sont non invasifs, mais non sans risque pour le patient, du fait de l'injection d'agents pharmacologiques (le plus souvent dobutamine lors de l'échocardiographie de stress et de l'IRM de stress, dipyridamole lors de la scintigraphie myocardique).

Contrairement à l'échocardiographie de stress et à l'IRM de stress, la scintigraphie myocardique est un examen irradiant.

Il existe aussi :

- l'ECG d'effort ;
- l'IRM fonctionnelle du cœur sans épreuve pharmacologique de stress.

L'ECG d'effort, en cas de positivité clinique (douleur angineuse déclenchée à l'effort) et électrique (sous décalage du segment ST > 1 mm), oriente sur la topographie de l'ischémie en fonction des dérivations qui présentent un sous-décalage du ST, mais sans fournir d'imagerie fonctionnelle, contrairement à la scintigraphie myocardique de repos et de perfusion après test d'effort. Néanmoins en pratique, un ECG d'effort peut être irréalisable (notamment pour causes musculaires, neurologiques ou articulaires), sous-maximal (effort insuffisant), ou encore ininterprétable sur la base d'anomalies de l'ECG de repos (bloc de branche gauche, *pace maker*, hypertrophie ventriculaire gauche, syndrome de *Wolff-Parkinson-White*, cupule digitalique).

1.4.3 Examens invasifs pouvant être effectués lors d'une coronarographie

L'IVUS et l'OCT sont recommandées dans des cas sélectionnés d'angioplastie selon les dernières recommandations de l'ESC/EACTS en 2014 (8). Ces deux nouvelles technologies ne se substituent pas aux indications de la mesure de la FFR et ne seront pas évaluées dans cet argumentaire. Plusieurs essais sont en cours pour évaluer ces techniques.

IVUS

Alors que la coronarographie permet des vues en deux dimensions sous des incidences multiples, l'échographie endocoronaire IVUS (*IntraVascular UltraSound* ou technique invasive pratiquée pendant une coronarographie) permet une vision en trois dimensions des sténoses, avec visualisation de la lumière des sténoses et de la taille des plaques, en plus de leur répartition topographique (14). Sa résolution spatiale est de 80-100 µm en axial et de 200-250 µm en latéral (14).

En France, l'IVUS peut être effectuée, bien que non remboursée. Elle apporte des renseignements morphologiques et non fonctionnels (caractère ischémique) contrairement à la mesure de la FFR.

OCT

L'OCT endocoronaire (*Optical Coherence Tomography* ou tomographie de cohérence optique) est une technique invasive pouvant être effectuée lors d'une coronarographie. Sa résolution spatiale est supérieure à celle de l'échographie endocoronaire (respectivement moins de 10 µm *versus* 100 µm). L'OCT endocoronaire permet de mesurer l'épaisseur de la chape fibreuse des plaques d'athérome et d'identifier quelles plaques sont vulnérables. Néanmoins, cette technique ne permet pas de décider à elle seule, en fonction des éléments de vulnérabilité d'une plaque, si une lésion non critique du point de vue fonctionnel doit être traitée ou non, d'après les recommandations de l'ESC de 2013 concernant les coronaropathies stables (7). Elle n'apporte pas de renseignements fonctionnels contrairement à la mesure de la FFR.

1.4.4 Stratégies thérapeutiques

Quatre stratégies thérapeutiques existent pour les patients en situation d'angor stable :

- traitement médical seul associant des modifications hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, activité physique, régime pour perdre du poids en cas d'obésité ou d'excès pondéral) et des médicaments agissant sur les facteurs de risque cardiovasculaire (statines, antidiabétiques, antihypertenseurs), sur les symptômes d'angor (bétabloquants, calcibloqueurs, ivabradine) et sur le risque de thrombose artérielle (antiagrégants plaquettaires) ;
- traitement médical plus revascularisation par angioplastie coronaire, technique interventionnelle percutanée non chirurgicale, consistant à faire disparaître la sténose à l'aide d'un ballonnet puis à étayer la paroi artérielle en implantant une prothèse (stent nu ou stent actif libérant localement un principe actif) ;
- traitement médical plus revascularisation par pontages coronaires, traitement chirurgical court-circuitant les artères coronaires sièges de sténoses significatives ;
- plus rarement, traitement hybride associant traitement médical, angioplasties et pontages coronaires.

D'après les recommandations de l'ESC de 2013 concernant la prise en charge de l'angor stable (7), une revascularisation (par angioplastie ou pontages) associée au traitement médical est à proposer en cas d'échec du traitement médical sur les symptômes pour les patients à faible risque de mortalité (risque < 1 % par an), ou d'emblée si le risque de mortalité égale ou dépasse 3 % par an. Elle est à discuter, *versus* traitement médical seul, en cas de risque de mortalité supérieur ou égal à 1 % et inférieur à 3 %, en tenant compte des préférences du patient.

Schématiquement, le choix du mode de revascularisation (angioplastie ou pontages) dépend du nombre de lésions, de leur sièges et aussi des comorbidités associées (notamment diabète, présence ou absence de contre-indications à une anesthésie générale). Les cas difficiles doivent être discutés en réunion pluridisciplinaire. Néanmoins, l'ESC/EACTS ont émis des recommandations précises d'indications et de mode de revascularisation coronaire pour un grand nombre de situations, y compris pour des populations particulières (insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, diabétiques, patients en arythmie, patients nécessitant un remplacement valvulaire, patients avec artérite périphérique associée, patients avec sténose carotidienne associée...) en 2010 (5).

Les recommandations thérapeutiques de l'*American College of Physicians* (ACP) de 2012 portant sur les coronaropathies chroniques (11) proposent un algorithme pour les différentes composantes du traitement médical, mais pas pour les indications ni pour les modalités de revascularisation coronaire, laissées à l'appréciation des équipes médico-chirurgicales (*Heart Team*).

Les recommandations nord-américaines de 2014 limitées aux angioplasties coronaires en situation stable et en syndrome coronarien aigu (29) ne proposent pas de tableau décisionnel thérapeutique.

1.5 Contexte réglementaire

1.5.1 Salles de cathétérisme cardiaque coronaire

Les coronarographies sont effectuées par des cardiologues expérimentés à proximité d'USIC (unité de soins intensifs cardiologiques), dont les conditions de fonctionnement sont fixées dans les articles D 6124-107 à 6124-116 du Code de la santé publique.

Les salles de coronarographie (cathétérisme cardiaque coronaire) avant 2009 étaient soumises à une autorisation d'appareil de radioscopie. Il existait quelques centres pratiquant des coronarographies diagnostiques non interventionnelles (sans angioplastie), alors que la plupart des centres pouvaient effectuer à la fois des coronarographies diagnostiques et interventionnelles.

Depuis 2009, l'activité de cardiologie interventionnelle, qui comporte trois activités dont l'angioplastie coronaire, doit s'effectuer dans un établissement de santé titulaire d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie selon les décrets n°2009-409 et n°2009-410 du 14 avril 2009 relatifs aux conditions d'implantation et aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie (30, 31). Cette autorisation est délivrée et renouvelée par les agences régionales de santé (ARS).

1.5.2 Conditions d'utilisation de l'ADENOSCAN

Le résumé des caractéristiques du produit³ (24), mentionne que : « ADENOSCAN est destiné à l'usage hospitalier où les moyens de surveillance cardiaque et de réanimation cardio-respiratoire sont immédiatement disponibles si besoin. Pendant l'administration d'ADENOSCAN, un contrôle continu de l'électrocardiogramme est nécessaire en raison du risque de survenue d'arythmie pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être contrôlées toutes les minutes ».

³ Dans le paragraphe 4.2 concernant la posologie et le mode d'administration d'ADENOSCAN

À noter que les centres de coronarographie disposent des équipements et du personnel médical et paramédical pour effectuer cette surveillance, celle-ci étant déjà effectuée lors d'une coronarographie classique de diagnostic.

ADENOSCAN n'a pas l'AMM dans l'indication de mesure de la FFR en coronarographie (24).

1.6 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

Actuellement, cet acte est non inscrit et conséquemment non remboursé.

2. Méthode d'évaluation

2.1 Rappel des objectifs et population cible

Le rapport bénéfice/risque de la mesure de la FFR est évalué au regard du pronostic des patients, c'est-à-dire en examinant le taux de survenue d'évènements cardiovasculaires graves.

La HAS a décidé, après échange avec le demandeur en septembre 2014, de la population cible pour la présente évaluation :

- patients porteurs de sténoses coronaires mono ou pluritrunculaire ;
- patients souffrant de coronaropathies chroniques stables et de SCA (notamment NSTEMI).

2.2 Méthode générale d'évaluation

L'évaluation se concentre sur l'intérêt clinique de la mesure de la FFR, et ne concerne pas les indications thérapeutiques subséquentes en tant que telles, ni la définition des seuils de mesure.

Conformément à la feuille de route validée par le Collège de la HAS le 8 janvier 2015, l'évaluation repose sur l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique.

Dans un premier temps, les recommandations les plus récentes des sociétés savantes et des agences sanitaires sont analysées quant à leur qualité d'élaboration et leur cohérence entre elles.

Dans un second temps, en cas de discordance ou de différence d'appréciation entre les diverses recommandations, une analyse critique des essais sur lesquels elles reposent a été prévue, ainsi qu'une recherche de méta-analyses et d'essais randomisés plus récents.

2.3 Dimensions devant être évaluées

Les dimensions à évaluer sont le rapport bénéfice/risque de la mesure de la FFR au cours d'une coronarographie.

Les bénéfices sont abordés sous l'angle pronostique (éviter des évènements cardiovasculaires graves : décès de cause cardiaque, infarctus myocardique, hospitalisation pour SCA, revascularisation coronaire ultérieure).

Les risques sont ceux liés à la mesure de la FFR (comme acte supplémentaire), à distinguer de ceux propres à la coronarographie. Parmi les évènements indésirables, la distinction de ce qui revient à la coronarographie ou à la mesure FFR constitue une difficulté.

2.4 Comparateur

Le comparateur choisi est la stratégie diagnostique avec coronarographie ne faisant pas appel aux résultats de la FFR pour décider d'une revascularisation (mesure de la FFR non effectuée, ou éventuellement effectuée sans pouvoir l'utiliser).

2.5 Critères de jugement

Le critère principal de jugement de l'efficacité est la survenue d'évènements cardiovasculaires graves, pendant un suivi clinique d'au moins un an. La mortalité, qui fait systématiquement partie des critères composites utilisés pour mesurer la survenue d'évènement cardiovasculaire grave, est soit la mortalité totale, soit la mortalité de cause cardiaque (coronarienne ou non).

Le critère principal de sécurité est la survenue d'évènements indésirables durant l'acte de mesure de la FFR, directement en rapport avec celui-ci, et non avec la coronarographie dans son ensemble. La sécurité est évaluée dans son ensemble et non selon des variantes de technique (choix de la voie du vasodilatateur, dose de vasodilatateur, type de vasodilatateur...).

2.6 Dimensions non considérées dans ce rapport

2.6.1 Sous-populations exclues de l'évaluation

LA HAS a décidé, après concertation avec le demandeur, que l'évaluation ne portera pas sur le rapport bénéfice/risque de la mesure de la FFR dans des sous-populations particulières telles que :

- les femmes ;
- les sujets très âgés ;
- les diabétiques ;
- les insuffisants rénaux ;
- les insuffisants cardiaques.

2.6.2 Technique

Les choix de la voie d'abord, du type de vasodilatateur et des doses de vasodilatateur seront évalués indifféremment.

2.6.3 Comparateurs potentiels exclus de l'évaluation

Une mesure de FFR non invasive lors du coroscanner est en cours de validation en prenant la mesure de FFR faite lors d'une coronarographie comme gold standard (étude DE FACTO (32), étude DISCOVER-FLOW (33), essai NXT (34)). Cette technique, nommée FFR virtuelle ou FFR non invasive dérivant du coroscanner ne sera pas abordée dans le présent argumentaire, en accord avec le demandeur (SFC), car elle est actuellement au stade de recherche clinique.

Les mesures de la FFR *versus* autres index mesurés en coronarographie : *versus* CFR (flux de réserve coronaire) et *versus* CDP (coefficient de chute de pression) ne font pas partie du champ d'évaluation, en accord avec le demandeur (SFC).

Les mesures de la FFR *versus* IVUS, *versus* OCT ne font pas partie du champ d'évaluation, en accord avec le demandeur (SFC). En effet, actuellement ces deux techniques ne se substituent pas à la mesure de FFR (8). Par ailleurs, des essais cliniques sont en cours pour comparer la FFR à l'OCT d'une part et la FFR à l'IVUS d'autre part.

2.7 Récapitulation : tableau PICOT

Au total, le champ d'évaluation et les bornes de la recherche documentaires sont résumés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Tableau du périmètre de l'évaluation selon le schématisme PICOT⁴

| | |
|-----------------------------|---|
| Patients | Patients suspects de coronaropathie stable ou de SCA, y compris infarctus STEMI et NSTEMI ; patients avec sténoses coronaires mono ou pluritronculaires |
| Intervention | Mesure de la FFR lors d'une coronarographie, quel que soit le protocole de la FFR |
| Comparateurs | Stratégie de prise en charge basée sur la réalisation d'une coronarographie sans FFR |
| Critères de jugement | <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité : absence de survenue d'évènements cardiaques graves • Sécurité : évènements indésirables rapportés pendant l'acte ou au décours de celui-ci |
| Délai de suivi | Au moins un an pour l'efficacité ; tout délai de suivi pour la sécurité |
| Schéma d'étude | <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> ▸ recommandations des sociétés savantes ▸ évaluations de technologies de santé émises par les agences sanitaires ▸ des méta-analyses et, essais contrôlés randomisés (au moins 30 patients) • Sécurité : <ul style="list-style-type: none"> ▸ évaluations de technologies de santé émises par les agences sanitaires ▸ revues générales ▸ registres (de plus de 100 patients) ▸ les essais cliniques et méta-analyses le cas échéant ▸ RCP des produits employés |

⁴ *Patients, Intervention, Comparator, Outcome, Time*

3. Recherche documentaire

3.1 Bases automatisées de données bibliographiques

3.1.1 Liste des bases interrogées

Une recherche bibliographique systématisée a été réalisée dans la base de données bibliographique *Medline* (cf. Annexe 1).

3.1.2 Stratégie générale d'interrogation des bases

La stratégie d'interrogation de *Medline* précise pour chaque question et/ou type d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche (cf. Annexe 1).

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens « ET », « OU » et « SAUF ». La recherche initiale a porté sur les publications en langue anglaise et française, parues entre janvier 2004 et mars 2014.

Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en février 2015 (cf. Annexe 1).

3.1.3 Sites internet

► Liste des sites consultés

La liste des sites consultés figure en Annexe 1.

3.1.4 Autres sources

Certaines références proviennent d'une identification manuelle (documents non identifiés par la recherche documentaire) et de documents fournis par le demandeur, après la saisine.

3.1.5 Etudes cliniques en cours (cf. Annexe 2)

► Liste des sources consultées

Les essais cliniques prévus, en cours ou achevés mais non encore publiés, ont été recherchés dans :

- *National Institutes of Health (NIH) - randomized trials records held on NIH* (clinicaltrials.gov) ;
- la liste des programmes PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) et STIC (programme de soutien aux innovations couteuses) du Ministère de la santé et de l'Institut national du cancer (INCa).

► Résultats

Cette recherche a été effectuée jusqu'en janvier 2015. Pour le site clinicaltrials.gov, la stratégie suivante a été adoptée : *search for studies*→*fractional flow reserve* ; 84 essais ont été identifiés en mars 2014 et 107 en janvier 2015.

Pour la liste des PHRC, ne disposant pas de moteur de recherche, une lecture attentive des listes des années 2011, 2012, 2013 et 2014 a été effectuée. Un PHRC portant sur la mesure de la FFR a été trouvé (étude FUTURE) ; à noter qu'il avait déjà été identifié sur le site clinicaltrials.gov (NCT 01881555).

3.2 Identification et sélection des documents

3.2.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

Seuls les documents de langue anglaise et française ont été conservés. La recherche bibliographique présentée dans le diagramme de flux ci-dessous a permis d'identifier 367 entrées.

Une analyse des résumés de ces documents a permis la réalisation d'une première sélection sur les critères suivants.

Pour la partie efficacité :

- en ce qui concerne les recommandations des sociétés savantes, les rapports d'évaluation d'agences sanitaires et les méta-analyses :
 - exclusion de celles ayant été publiées avant 2004 (compte-tenu de différences importantes avec le contexte de soins actuel, l'évolution des stents et des traitements médicaux, notamment des médicaments hypolipémifiants, des antiagrégants et anticoagulants),
 - exclusion de celles publiées à partir de 2004, mais ayant utilisé comme source d'information des études publiées avant 2004, compte-tenu du contexte de soins et des traitements médicaux de l'angor actuellement très différents de ceux d'il y a dix ans ou plus de dix ans,
 - exclusion de celles ayant donné la même importance aux études observationnelles et aux essais randomisés sans distinguer la nature des études sources dans les synthèses,
 - exclusion des recommandations ne mentionnant pas la mesure de la FFR,
 - quand la même société savante a publié des mises à jours précisément sur le même thème dans la période de recherche (2004-2015), seule la plus récente a été conservée ;
- en ce qui concerne les essais cliniques :
 - inclusion à partir d'un effectif d'au moins 30 patients,
 - inclusion en cas de comparaison du devenir clinique des patients avec mesure de la FFR *versus* coronarographie sans mesure de la FFR ou avec résultat de la mesure cachée au(x) médecin(s) en charge de la décision thérapeutique,
 - exclusion des essais portant sur l'effet d'un médicament,
 - exclusion des essais comparant des points techniques (ex : dose de vasodilatateur),
 - exclusion des essais non randomisés ou partiellement randomisés.

Pour la partie sécurité :

- exclusion des cas cliniques isolés (*case reports*) ;
- inclusion d'études à partir d'un effectif ≥ 100 patients.

A l'issue de cette première sélection, 35 documents ont été retenus (34 sélectionnés sur résumé et 1 fourni d'emblée *in extenso* par le demandeur).

3.2.2 Sélection des documents analysés dans cet argumentaire (seconde étape de sélection)

Après une sélection sur résumé, une seconde sélection a été faite en lisant les textes complets des références. Seuls les documents répondant aux critères du tableau PICOT présenté au chapitre 2.7 (Tableau 1) ont été conservés pour analyse. Les autres documents ont été exclus. Le détail des documents exclus figure en Annexe 3.

► Cinq recommandations de sociétés savantes ont été retenues

Deux recommandations européennes et trois nord-américaines ont été incluses :

- Europe
 - ESC 2013 (7) au sujet de la prise en charge des coronaropathies stables,
 - ESC-EACTS 2014 (8) au sujet de la revascularisation coronaire.

- Etats-Unis

- trois recommandations : celles de l'ACP de 2012 (11), celles de l'ACCF de 2012 (10), et leur synthèse en 2013 concernant la mesure de la FFR (35), et les recommandations de l'ACC de 2014 (27).

- ▶ **Deux HTA ont été retenues**

Les deux recommandations retenues sont :

- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* de 2013 (Etats Unis) (13) ;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁵ 2014 (Royaume Uni) (12).

- ▶ **Travaux HAS**

Il n'y a pas de travaux déjà effectués par la HAS ciblés sur la mesure de la FFR.

- ▶ **Méta-analyses : sept trouvées, cinq exclues et deux sélectionnées**

Les méta-analyse de Zhang *et al.* de 2014 (36) et de Zhang *et al.* de 2015 (37) ont été sélectionnées, car leur objectif principal correspondait à celui du champ d'évaluation.

- ▶ **Revue systématique**

Aucune revue systématique n'a été retenue.

- ▶ **Essais randomisés sur l'efficacité : deux études pivot sélectionnées ainsi qu'une étude de suivi correspondante**

Les essais sélectionnés sont les suivants :

- en coronaropathie stable ou infarctus datant de plus de cinq jours ou SCA non ST+ : un essai randomisé multicentrique FAME I (3) et suite de FAME I à deux ans (38) ;
- en infarctus NSTEMI : un essai randomisé multicentrique (39).

- ▶ **Complément de littérature concernant spécifiquement la sécurité**

Les données de sécurité ont été complétées avec les résultats de deux registres connus de grand effectif > 1 000 patients.

- ▶ **Essais cliniques en cours**

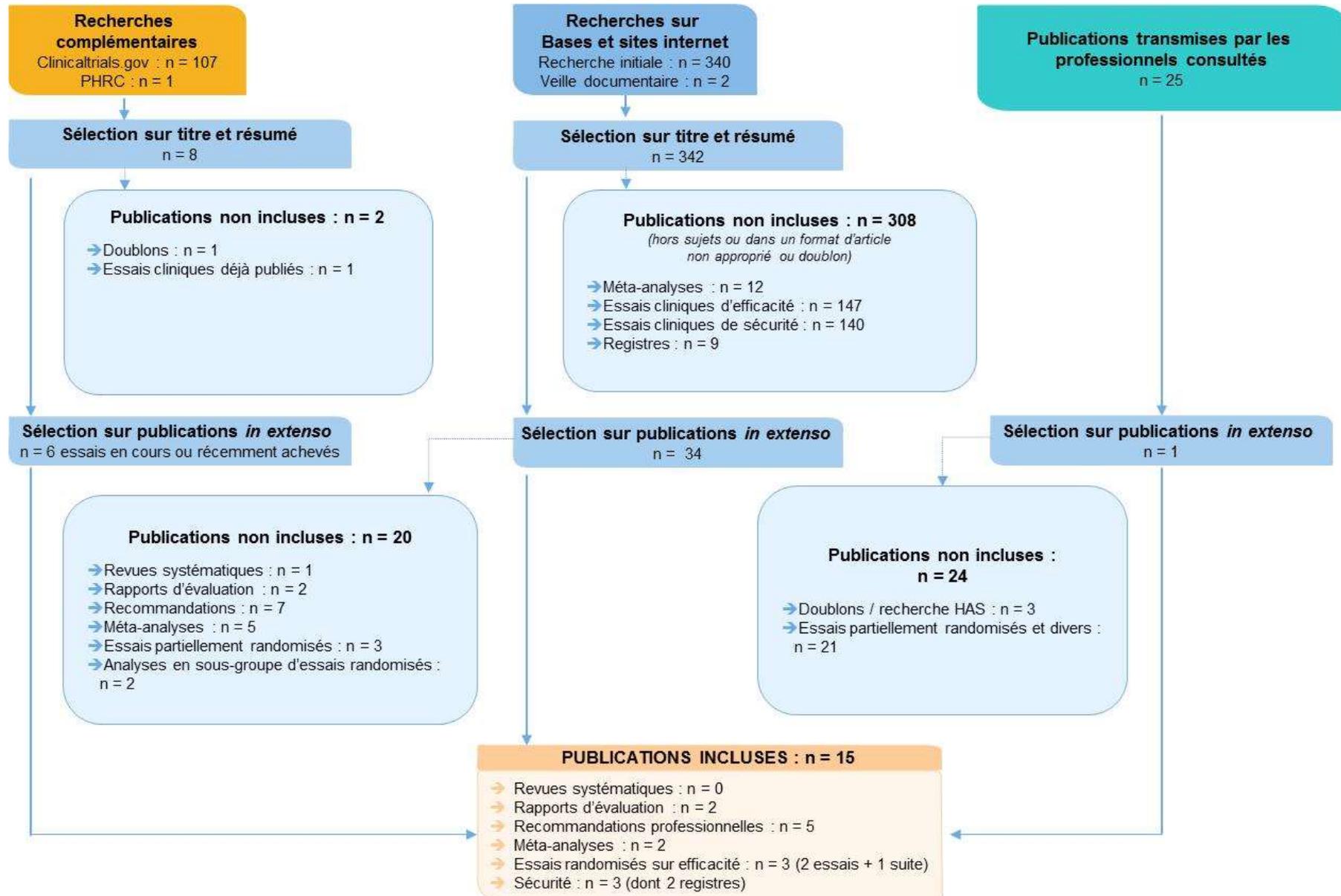
Parmi les 107 essais cliniques en cours trouvés en janvier 2015 sur le site clinicaltrials.gov, huit correspondant au champ d'évaluation ont été sélectionnés (cf. Annexe 2) parmi lesquels un essai s'est avéré déjà être publié (NCT 01764334 correspondant à Layland *et al.* de 2015 (39) et un autre correspondre à l'essai français FUTURE trouvé dans la recherche des PHRC (NCT 01881555).

3.2.3 Diagramme de flux

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.

⁵ Sur le site internet du NICE, a été mis en ligne (en février 2014) un résumé d'innovation technique (*Medtech innovation briefing*) concernant la mesure de la FFR, en coronaropathie stable. Ce résumé est présenté comme n'ayant pas valeur de recommandation.

Figure 3. Flow chart



4. Résultats de l'évaluation

La recherche et la sélection des documents source a abouti à deux évaluations de technologies de santé et cinq recommandations de bonne pratique. Le caractère globalement non divergent des conclusions de ces documents a été noté (cf. *infra*). Toutefois, certains points portant sur un nombre restreint de situations cliniques non examinées au regard de la mesure de FFR et les réserves méthodologiques explicitées plus bas ont conduit à examiner d'emblée les principales études sources sur lesquelles ces HTA et recommandations se sont appuyées.

4.1 Efficacité

4.1.1 Examen des HTA retenues

► Pertinence thématique

En février 2013, l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) a publié une revue comparative d'efficacité (13) comparant FFR et IVUS *versus* coronarographie seule chez des patients ayant une coronaropathie chronique, en posant cinq questions spécifiques propres à l'usage de ces deux techniques :

- 1°) dans le but de guider la décision d'angioplastie ;
- 2°) pour guider le positionnement du stent ;
- 3°) pour évaluer le succès de sa mise en place juste après la procédure d'angioplastie ;
- 4°) pour comparer les techniques de diagnostic intravasculaire entre elles sur la décision thérapeutique et les évènements cliniques de suivi ;
- 5°) pour rechercher quels facteurs (liés au patient et au médecin, à la disponibilité des examens non invasifs préalables, au type d'angioplastie effectuée) influencent la prise en compte des techniques de diagnostics intravasculaires ou de la coronarographie seule sur la décision thérapeutique et le devenir des patients.

Seule la question 1 entre dans le champ d'évaluation de cet argumentaire.

Le document *Medtech innovation briefing* du NICE (12) « *The PressureWire fractional flow reserve measurement system for coronary artery disease* » publié en 2014 porte sur l'efficacité et les indications de la mesure de FFR, et s'inscrit donc pleinement dans le périmètre du présent argumentaire.

► Qualité méthodologique

La qualité méthodologique globale des HTA a été appréciée à l'aide d'une grille dérivée d'AGREE II et est présentée dans le Tableau 9 de l'Annexe 5.

Les méthodes de recherche sont indiquées dans le document du NICE (12) et dans le rapport d'évaluation de l'AHRQ. La période de recherche est indiquée dans le document du NICE⁶. Cette information ne figure pas clairement dans le rapport de l'AHRQ⁷ (13). Ce dernier indique également en annexe une liste complète des articles exclus, en complément de la figure « *flow chart* ».

Une présentation de la méthode et des résultats de chaque étude incluse dans les recommandations concernant la mesure de la FFR (sous forme de texte et/ou tableaux) est disponible dans les rapports d'évaluation du NICE et de l'AHRQ.

⁶ Recherche sur *Medline* de 1946 au 24 octobre 2013.

⁷ La recherche sur *Medline* a été effectuée en août 2012, celle sur « *Cochrane Central Register of Controlled Trials* » pendant le second quadrimestre de l'année 2012, les recherches « manuelles » ont été faites en juin 2012.

Le résumé d'innovation technologique du NICE (*Medtech innovation briefing*) (12) s'appuie sur trois revues systématiques, quatre essais randomisés et une grande cohorte. Un résumé de la méthode et des résultats est fourni pour chaque référence, sans qu'une gradation finale de l'avis soit clairement énoncée. L'évaluation de l'AHRQ se fonde sur trois études dont un essai contrôlé randomisé (FAME), les deux autres études étant comparatives non randomisées.

Les conflits d'intérêts dans les rapports du NICE et de l'AHRQ n'ont pas été renseignés.

4.1.2 Examen des recommandations retenues

► Pertinence thématique

Les recommandations des sociétés savantes concernent des domaines larges (comme la prise en charge des coronaropathies ou revascularisation coronaire), dans lesquels la mesure de FFR en tant que telle ne constitue qu'un chapitre et/ou une partie de phrase et/ou un renvoi en bas de légende de tableau, au sein d'indications ou de non indications de revascularisations coronaires. À noter que les passages concernant la mesure de la FFR se trouvent dispersés dans plusieurs chapitres des recommandations de l'ESC (7, 8), alors qu'ils sont regroupés en un seul endroit dans les recommandations nord-américaines (10, 11, 27).

► Qualité méthodologique

Les résultats concernant la qualité globale des recommandations, selon la grille AGREE II (40), sont indiqués en Annexe 5.

Ni les équations de recherche bibliographique, ni la période de recherche bibliographique ne sont mentionnées dans les recommandations des sociétés savantes.

La méthode et les résultats des études sources ne figurent pas dans les recommandations des sociétés savantes.

Une attention particulière a été portée à la recherche de conflits d'intérêts des experts avec les deux firmes commercialisant les capteurs de pression (cf. Tableau 10 en Annexe 6). Globalement, dans la plupart des recommandations émises par les sociétés savantes, des experts ont reçu une rémunération de la société *Saint Jude Medical*, commercialisant des capteurs de pression.

4.1.3 Gradation des preuves dans les recommandations et les HTA

Les termes employés pour grader les recommandations et les associer à un niveau de preuve varient selon les sociétés savantes et les agences sanitaires (cf. Annexe 7), y compris dans un même pays. Par exemple, parmi les sociétés savantes nord-américaines, l'*American College of Physicians* (ACP) utilise deux adjectifs pour grader ses recommandations (forte ou faible), alors que l'*American College of Cardiology Foundation* (ACCF) utilise quatre classes (I, IIa, IIb et III) ; les niveaux de preuve sont classés en trois catégories par les deux sociétés (qualité élevée, ou modérée ou faible selon l'ACP, correspondant aux trois grades A, B et C selon l'ACCF) (11). Ces détails figurent en Annexe 7.

4.1.4 Comparaisons des recommandations des sociétés savantes et des agences sanitaires sur la mesure de FFR

► Comparaison de la liste des études sources des documents synthétiques retenus

Les recommandations des sociétés savantes et les conclusions des agences sanitaires s'appuient toutes sur les essais FAME I (randomisé) (3) et FAME II (partiellement randomisé) (23) sauf l'AHRQ pour cette dernière. Certaines recommandations mentionnent également l'étude DEFER (partiellement randomisée) (6) et des études non randomisées. La liste des études incluses dans les recommandations des sociétés savantes et dans les rapports d'évaluation des agences sanitaires est présentée dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Liste des études prises en compte dans les recommandations des sociétés savantes et les rapports d'évaluation des agences sanitaires au sujet de la mesure de FFR

| Société savante ou agence sanitaire | Année de publication et pays | Nombre de références incluses au sujet de la FFR | Essais randomisés | Essais partiellement randomisés | Essais prospectifs non randomisés | Études rétrospectives | Divers |
|-------------------------------------|------------------------------|--|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| ACCF, 2012 (10) et Patel, 2013 (35) | 2012 USA 2013 USA | 3 | FAME I (2) | FAME II (23) | Berger, 2005 (41) | | |
| ACP, 2012 (11) | 2012 USA | NR ^a | | | | | |
| ACC, 2014 (27) | 2014 USA | 4 | FAME I (3) Suite de FAME I (38) | FAME II (23) | | | Kern, 2010 (42) (revue générale) |
| ESC, 2013 (7) | 2013 Europe | 4 | Suite de FAME I (38) | DEFER (6) FAME II (23) | Hamilos, 2009 (43) | | |
| ESC-EACTS, 2014 (8) | 2014 Europe | 5 | FAME I (3) | DEFER (6) FAME II (23) | Botman ^c , 2004 (44) | Toth ^d , 2013 (45) | Étude comparative historique de Pijls, 1996 (21) |
| AHRQ, 2013 (13) | 2013 USA | 4 | FAME I (3) | DEFER (6) cité mais exclus ^b FAME II (23) cité mais exclus ^b | | | Fearon, 2010 (46) (volet économique de FAME I) |
| NICE, 2014 (12) | 2014 Royaume-Uni | 6 | FAME I (3) Etude sur les STEMI de Dambrink (47) et son suivi par Ghani (48) | DEFER (6) FAME II (23) | | 1 registre rétrospectif (Li) (49) | 1 revue systématique (50) + 2 rapports d'évaluation ^e (13, 51) |

^a NR : non renseigné, cette recommandation joint une liste de toutes les références consultées, sans préciser lesquelles ont servi à l'élaboration des recommandations mentionnant la mesure de FFR.

^b Les essais DEFER et FAME II, partiellement randomisés, ont été exclus par l'AHRQ parce que leur objectif principal n'était pas de comparer la survenue des événements cardiaques graves entre une stratégie avec mesure de FFR et une stratégie sans mesure de FFR.

^c (44) a utilisé la mesure de FFR faite dans toutes les artères chez des patients pluritrunculaires, afin d'opter pour un pontage (à partir de trois artères avec FFR < 0,75, sténose de la coronaire gauche descendante exclue) ou une angioplastie (en cas d'une ou deux artères seulement ayant FFR < 0,75, sténose de la coronaire gauche descendante exclue).

^d (45) est une étude rétrospective chez des malades pontés avec pontage effectué selon le résultat de FFR ou sans mesure de FFR.

^e La revue est celle de Blue Cross publiée en 2011 (50), les rapports d'évaluation sont celui de l'agence sanitaire australienne publié en 2006 (51) et celui de l'agence américaine AHRQ publié en 2013 (13).

La revue systématique américaine de Blue Cross n'a pas été sélectionnée dans cet argumentaire, parce qu'elle a inclus des études observationnelles publiées avant 2004 (50) (cf. annexe 4). Il en est de même pour le rapport de l'agence australienne (51).

^f Cet essai prospectif non randomisé (43) a concerné des patients avec sténose équivoque du tronc de la coronaire gauche, isolée ou associée à d'autres sténoses.

4.1.5 Comparaison des indications et non-indications de la mesure de FFR dans les conclusions des recommandations et des HTA examinées

Les positions des sociétés savantes et des agences sanitaires, au sujet de la pertinence de la mesure de FFR par indication, sont indiquées dans le Tableau 3.

Au total, les recommandations de bonnes pratiques américaines et européenne sont convergentes entre elles et cohérentes avec les deux évaluations technologiques sur l'intérêt de la mesure de la FFR pour identifier le caractère fonctionnel d'une lésion coronarienne objectivée à la coronarographie.

Des nuances sont relevées dans le degré de précision des indications recommandées, une des recommandations américaines a envisagé différentes situations cliniques en fonction de la localisation des lésions et des résultats des explorations non invasives réalisées avant la coronarographie, d'autres ont énoncé des recommandations plus générales centrées sur l'intérêt de la technique pour guider la décision thérapeutique. Concernant les évaluations technologiques, l'AHRQ préconise de rester sur les indications explorées dans l'étude pivot Fame I, alors que le NICE ne statue que sur l'efficacité de la technique pour identifier des sténoses fonctionnellement significative sans plus de précision.

Tableau 3. Synopsis des recommandations d'attitudes cliniques au regard de la mesure de FFR en fonction de situations cliniques, selon les recommandations des sociétés savantes et les rapports d'évaluation des agences sanitaires (cf. Annexe 7 pour le vocabulaire des cotations de niveau preuve)

| | Sociétés savantes et année des recommandations | | | | Agences sanitaires et année des rapports d'évaluation | |
|---|---|--|---|---|--|--|
| | Patel, 2013 (35) pour l'ACCF 2012 (10) | ACC, 2014 (27) | ESC, 2013 (7) | ESC/EACTS, 2014 (8) | AHRQ, 2013 (13) | NICE, 2014 (12) |
| Situations dans lesquelles la FFR est recommandée ou appropriée | <p>Sténose du tronc coronaire gauche de gravité indéterminée à la coronarographie (définie comme 2 ou plus vues orthogonales contradictoires si sténose > 50 %) :</p> <ul style="list-style-type: none"> de découverte angiographique inattendue ou sans test antérieur effectué ; sans signe ischémique lors d'un test antérieur. <p>Maladie intermédiaire à la coronarographie (ne concernant pas le tronc de la coronaire gauche) de 50 % à 69 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> de découverte angiographique inattendue ou sans test antérieur effectué ; avec signes ischémiques concordants lors d'un test antérieur. | <p>La mesure de la FFR est efficace pour évaluer la signification hémodynamique des lésions intermédiaires ou indéterminées à l'angiographie.</p> <p>« La FFR peut évaluer le niveau de perturbation hémodynamique lié aux lésions intermédiaires ou indéterminées à l'angiographie et permet de décider quand l'angioplastie peut représenter un bénéfice ou reportée sans danger. Plusieurs études suggèrent que l'angioplastie guidée par FFR peut s'avérer supérieure à la stratégie guidée par angiographie seule [...] ».</p> | <p>La mesure de la FFR est recommandée dans les syndromes coronariens stables :</p> <ul style="list-style-type: none"> « pour identifier les lésions hémodynamiquement pertinentes en l'absence de preuves d'ischémie documentées » ; « [dans le but de] poser l'indication de la revascularisation (sténoses avec FFR <0,80 chez un patient avec symptômes angineux ou un test de stress positif) ». | <p>La mesure de la FFR est recommandée pour des patients coronariens stables. Elle constitue la technique de référence pour évaluer la sévérité fonctionnelle de la lésion.</p> <p>« La FFR au cours d'une coronarographie est utile chez les patients bénéficiant d'une coronarographie lorsqu'une évaluation fonctionnelle non invasive n'est [pas possible] ou non contributive, [ou] présentant des lésions limites [ou] en cas d'atteinte pluritronculaire ».</p> | <p>L'analyse des données probantes disponibles, supporte la mesure de la FFR au cours d'une coronarographie pour permettre de décider de stenter une lésion coronaire intermédiaire dans les populations suivantes : « hommes atteints de maladie coronaire intermédiaire ayant un angor faible, sans atteinte du tronc commun ».</p> | <p>La mesure de la FFR en association à une coronarographie peut être efficace pour identifier les sténoses fonctionnellement significatives.</p> |

| | Sociétés savantes et année des recommandations | | | | Agences sanitaires et année des rapports d'évaluation | |
|---|---|----------------------|---------------|---------------------|---|-----------------|
| | Patel, 2013 (35) pour l'ACCF 2012 (10) | ACC, 2014 (27) | ESC, 2013 (7) | ESC/EACTS, 2014 (8) | AHRQ, 2013 (13) | NICE, 2014 (12) |
| Situations dans lesquelles la FFR est recommandée ou appropriée | <p>Maladie significativement obstructive à la coronarographie (ne concernant pas le tronc de la coronaire gauche) $\geq 70\%$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de découverte angiographique inattendue ou sans test antérieur effectué ; • sans signe ischémique lors d'un test antérieur. | | | | | |
| Situations des lesquelles la FFR a une indication « douteuse » ou « incertaine » | <p>Maladie non obstructive à la coronarographie (ne concernant pas le tronc de la coronaire gauche) $< 50\%$ avec signes ischémiques concordants lors d'un test antérieur.</p> <p>Maladie intermédiaire à la coronarographie (ne concernant pas le tronc de la coronaire gauche) de 50% à 69% sans signe ischémique lors d'un test antérieur.</p> | Non renseigné | | | Non renseigné | |

| | Sociétés savantes et année des recommandations | | | | Agences sanitaires et année des rapports d'évaluation | |
|--|--|----------------|---------------|---------------------|---|-----------------|
| | Patel, 2013 (35) pour l'ACCF 2012 (10) | ACC, 2014 (27) | ESC, 2013 (7) | ESC/EACTS, 2014 (8) | AHRQ, 2013 (13) | NICE, 2014 (12) |
| Situations des lesquelles la FFR n'est pas recommandée ou inappropriée | <p>Maladie non obstructive à la coronarographie (ne concernant pas le tronc de la coronaire gauche) < 50 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de découverte angiographique inattendue ou sans test antérieur effectué ; • sans signe ischémique lors d'un test antérieur. <p>Maladie significativement obstructive à la coronarographie (ne concernant pas le tronc de la coronaire gauche) ≥ 70 % avec signes ischémiques concordants lors d'un test antérieur.</p> | | Non renseigné | | | Non renseigné |

4.1.6 Méta-analyses

Deux méta-analyses (36, 37) ont été identifiées par la recherche documentaire et incluses pour analyse. Leur très faible qualité méthodologique (cf. Annexe 8) a conduit à considérer leurs résultats comme exploratoires uniquement et à ne donc pas les prendre en compte dans la ligne argumentaire du présent rapport.

4.1.7 Essais randomisés

► Essais randomisés concernant les patients souffrant d'une coronaropathie stable ou d'un SCA non ST+ ou d'un infarctus myocardique datant de plus de cinq jours

Un essai randomisé multicentrique FAME I (3) et la suite de cet essai FAME I à deux ans de suivi (38) ont été analysés (cf. paragraphe 3.2.2), car l'objectif principal correspondait à celui retenu dans cet argumentaire : comparer le devenir clinique des patients après une stratégie thérapeutique basée sur la mesure de FFR *versus* une stratégie basée sur le résultat de coronarographie seule sans mesure de FFR. De plus, cette étude est considérée comme pivot et l'ensemble des agences sanitaires ou sociétés savantes s'appuient sur elle.

L'essai FAME I et de son suivi à deux ans sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Présentation de l'essai randomisé multicentrique FAME I et de son suivi à deux ans

| Nom de l'essai | FAME I | FAME I suite |
|--|---|--|
| Année de publication | 2009 (3) | 2010 (38) |
| Premier auteur | TONINO | PIJLS |
| Pays | En Europe : Allemagne, Belgique, Danemark, Pays Bas, Royaume Uni, Suède En Amérique : USA | |
| Nombre de centres | 20 | |
| Type d'essai | Randomisé multicentrique | |
| Objectif principal | Comparer les angioplasties avec stent actif indiquées d'après les résultats de coronarographie <i>versus</i> celles faites d'après la mesure de FFR à un an de suivi | Comparer les angioplasties avec stent actif indiquées d'après les résultats de coronarographie <i>versus</i> celles faites d'après la mesure de FFR à un an et deux ans de suivi |
| Population cible | Angor stable ou infarctus de plus de cinq jours, sténose pluritronculaire $\geq 50\%$ de diamètre dans au moins deux des trois coronaires majeures (sauf tronc de la coronaire gauche) avec indication d'angioplastie par stent actif | |
| Tests fonctionnels d'ischémie | Non renseignés | |
| Calcul du nombre minimal de patients à inclure | Oui en prévoyant une fréquence des événements cardiaques majeurs à un an de 14 % dans le groupe PCI guidée par la coronarographie et 8 % dans le groupe PCI guidée par FFR Nombre à inclure : 426 patients par groupe randomisé | |
| Patients inclus Nombre total dont patients randomisés | 1 005 1 005 | |
| Randomisation | Oui, enveloppe scellée, blocs de 25 | |
| Patients suivis | 98,1 % à un an | 93,6 % à deux ans |
| Résumé du protocole | Coronarographie, sélection des patients ayant au moins deux artères avec sténose $\geq 50\%$ de diamètre. Puis randomisation en deux groupes : angioplastie effectuée seulement selon l'aspect à coronarographie seule <i>versus</i> angioplastie guidée par le résultat de mesure de FFR (PCI faite seulement si $FFR \leq 0,80$) | |

| Nom de l'essai | FAME I | FAME I suite |
|--|---|---|
| Durée de suivi | Un an | Deux ans |
| Critère principal de jugement | Survenue d'évènements cardiaques majeurs pendant un an de suivi | |
| Définition des évènements cardiaques majeurs | Décès de toute cause + infarctus myocardique + toute revascularisation coronaire | |
| Critères secondaires | Évènements cardiaques majeurs à 30 jours puis à six mois de suivi Composantes individuelles du critère primaire à un an Durée de la procédure ; quantité de produit de contraste utilisée Classe fonctionnelle d'angor* Qualité de vie Nombre de médicaments anti-angoreux** | Composantes individuelles du critère primaire à deux ans Durée de la procédure ; quantité de produit de contraste utilisée Classe fonctionnelle d'angor à un an et à deux ans Qualité de vie Nombre de médicaments anti-angoreux Étude coût/efficacité |
| Évènements évalués de façon aveugle | Évènements adjudiqués par un comité indépendant non informé du traitement | |
| Analyse en ITT | Oui | |

* La classification fonctionnelle de l'angor est celle proposée par la Société canadienne de cardiologie et comporte quatre classes. ** Les médicaments anti-angoreux pris en compte dans l'étude FAME I sont les bêtabloquants, les calcibloqueurs et les dérivés nitrés. ITT : intention de traiter ; PCI : angioplastie coronaire.

Critique méthodologique de l'essai FAME I et de son suivi à deux ans

Les auteurs ont vérifié que les deux groupes randomisés de patients étaient comparables pour les caractéristiques cliniques de base : ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe, les autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, antécédents familiaux), la classe d'angor, l'existence d'angor instable, l'antécédent d'infarctus myocardique, l'antécédent d'angioplastie coronaire, la fraction d'éjection du ventricule gauche et la prise de plusieurs médicaments (bêtabloquants, calcibloqueurs, dérivés nitrés, IEC ou sartans, aspirine, clopidogrel, statines).

À noter que les patients avec sténose du tronc de la coronaire gauche ont été exclus de l'essai, la mesure de FFR semblant inutile chez eux puisqu'une indication de revascularisation est en général posée, si l'état général du patient le permet.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été correctement effectué avec une hypothèse de survenue des évènements cardiaques graves. En revanche, l'effectif à inclure n'a pas été prévu pour le critère global à deux ans, ni pour les composantes individuelles du critère composite principal.

La revascularisation coronaire est un critère opérateur-dépendant, mais il est habituellement inclus dans le critère global des évènements cardiaques graves.

Au total, la méthodologie de cet essai semble correcte, notamment quant au faible pourcentage de perdus de vue à un an et à deux ans.

Résultats

Les résultats de l'essai FAME I et de son suivi à deux ans sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Résultats de l'essai FAME I et de son suivi à deux ans

| Nom de l'essai | FAME I | FAME I suite |
|--|--|---|
| Année de publication | 2009 (3) | 2010 (38) |
| Premier auteur | TONINO | PIJLS |
| Durée de suivi réelle | Un an pour 98,1 % des patients | Deux ans pour 93,6 % des patients |
| Critère principal de jugement : évènements cardiaques majeurs par groupe | PCI guidée par FFR : 13,2 % PCI guidée par la coronarographie : 18,3 % ; S (p = 0,02) | PCI guidée par FFR : 17,9 % PCI guidée par la coronarographie : 22,4 % ; NS (p = 0,08) |
| Évènements cardiaques majeurs totaux | 118/986 patients suivis à un an = 12 % | 248/940 patients suivis à deux ans = 26 % |
| Critères secondaires liés au critère primaire composite | | |
| Évènements cardiaques majeurs pour une autre durée de suivi | Pendant 30 jours de suivi : non renseignée. Pendant six mois de suivi : non renseignée. | Cf. résultats de FAME I à un an de suivi déjà publiés en 2009 |
| Composantes individuelles du critère primaire | A un an | A deux ans |
| Décès de toute cause | PCI guidée par FFR : 1,8 % ; PCI guidée par la coronarographie : 3 % ; NS (p = 0,19) | PCI guidée par FFR : 2,6 % PCI guidée par la coronarographie : 3,8 % ; NS (p = 0,25) |
| Infarctus myocardique | PCI guidée par FFR : 5,7 % ; PCI guidée par la coronarographie : 8,7 % ; NS (p = 0,07) | PCI guidée par FFR : 6,1 % ; PCI guidée par la coronarographie : 9,9 % ; S (p = 0,03) |
| Revascularisation coronaire | <i>Toute revascularisation coronaire</i> PCI guidée par FFR : 6,5 % ; PCI guidée par la coronarographie : 9,5 % ; NS (p = 0,08) | <i>Toute revascularisation coronaire</i> PCI guidée par FFR : 10,6 % ; PCI guidée par la coronarographie : 12,7 % ; NS (p = 0,30) |
| Critères n'entrant pas dans la composition du critère primaire composite | | |
| Décès d'origine cardiaque | Non renseignés | |
| Revascularisation coronaire non urgente | Non renseignée | |
| Procédure de PCI Durée | PCI guidée par FFR : 71 ± 43 mn ; PCI guidée par la coronarographie : 70 ± 44 mn ; NS (p = 0,51) | Cf. résultats de FAME I à un an de suivi déjà publiés en 2009 |
| Consommation de produits de contraste | PCI guidée par FFR : 272 ± 133 ml ; PCI guidée par la coronarographie : 302 ± 127 ml ; S (p = 0,001) | |
| Classe d'angor | <u>Classes I, II, III et IV</u> : renseignées au départ mais pas à un an de suivi <u>Patients sans angor</u> Au départ 0 % A 1 an PCI guidée par FFR : 78 % ; PCI guidée par la coronarographie : 76 % ; NS (p = 0,20) | <u>Classes I, II, III et IV</u> : renseignées au départ mais pas à deux ans de suivi <u>Patients sans angor</u> Au départ 0 % A 2 ans PCI guidée par FFR : 80 % ; PCI guidée par la coronarographie : 76 % ; NS (p = 0,14) |
| Consommation de médicaments anti-angoreux* à la fin du suivi | Non renseignée | A deux ans, nombre moyen de médicament anti-angoreux consommés PCI guidée par FFR : 1,2 ± 0,7 ; PCI guidée par la coronarographie : 1,2 ± 0,8 ; NS (p = 0,68) |

PCI : angioplastie coronaire ; NS : non significatif ; S : significatif.

Conclusion au sujet de l'essai FAME I et de son suivi à deux ans

A un an de suivi, une différence significative entre les deux groupes randomisés a été obtenue pour le critère principal (survenue moindre d'évènements cardiaques graves dans le groupe avec angioplastie guidée par FFR), mais pas pour les composantes individuelles de ce critère principal.

A deux ans de suivi, ni le critère composite, ni ses composantes ne diffèrent significativement entre les deux groupes, à part la survenue d'infarctus myocardiques (moindre dans le groupe avec mesure de FFR).

La mesure de FFR n'a pas allongé significativement la durée de coronarographie mais a consommé davantage de produits de contraste.

Au total, l'essai FAME I et son suivi à deux ans sont en faveur de la mesure de FFR pour guider l'indication de pose de stent actif, chez des patients avec sténoses pluritronculaires > 50 % (sans sténose du tronc de la coronaire gauche), le bénéfice étant une réduction des évènements cardiaques graves (mortalité toute cause / infarctus / toute revascularisation) pour le suivi à moyen terme (jusqu'à un an).

► Essais randomisés en infarctus STEMI

Les essais randomisés concernant les patients souffrant d'un infarctus STEMI n'ont pas été retenus (cf. Annexe 10).

► Patients en situation d'infarctus NSTEMI

Un essai randomisé multicentrique (39) effectué dans six hôpitaux (dont trois hôpitaux non universitaires) au Royaume-Uni, d'octobre 2011 à mai 2013, a concerné la mesure de FFR en infarctus NSTEMI.

Présentation de l'essai (Tableau 6)

La mesure de FFR était effectuée, chez tous les patients inclus, pour toute sténose $\geq 30\%$, lors d'une coronarographie réalisée dans les 72 heures après l'infarctus myocardique NSTEMI initial. Le résultat de FFR était révélé à l'opérateur uniquement dans le groupe « revascularisation guidée par FFR » et n'était pas divulgué dans le groupe « revascularisation selon résultats de coronarographie ».

Tableau 6. Présentation de l'essai randomisé multicentrique FAMOUS-NSTEMI (39)

| Nom de l'essai | FAMOUS-NSTEMI |
|--|--|
| Année de publication | 2014 en version électronique, 2015 en version imprimée |
| Premier auteur | Layland |
| Pays | Royaume-Uni |
| Nombre de centres | 6 |
| Type d'essai | Randomisé multicentrique |
| Objectif principal | Montrer que la mesure de FFR est faisable chez des patients avec NSTEMI et apporte des bénéfices diagnostiques, cliniques et économiques |
| Population cible | Patients avec infarctus myocardique NSTEMI (sans sus-décalage de ST) avec au moins un facteur de risque de coronaropathie |
| Tests fonctionnels d'ischémie | Non renseignés mais contexte d'urgence |
| Calcul du nombre minimal de patients à inclure | Oui Nombre total de patients à inclure : 350 |
| Patients inclus Nombre total dont | 1 297 patients éligibles |

| Nom de l'essai | FAMOUS-NSTEMI |
|--|--|
| patients randomisés | 350 inclus et randomisés : 176 dans le groupe traitement guidé par FFR 174 dans le groupe traitement selon coronarographie |
| Randomisation | Oui avec un programme informatisé |
| Patients suivis | 100 % à un an dans les deux groupes |
| Résumé du protocole | Mesure de FFR pour toutes sténoses $\geq 30\%$, dans les deux groupes, mais résultats de FFR révélés et utilisés dans un seul des groupes, randomisation en deux groupes en proportion 1/1 : groupe avec revascularisation des lésions guidée par FFR (effectuée si $FFR \leq 0,80$), groupe avec revascularisation selon les résultats de coronarographie, FFR mesurée mais non communiquée |
| Durée de suivi | Un an |
| Critère principal de jugement | Proportion de patients traités médicalement à l'issue de la coronarographie dans chaque groupe |
| Définition des événements cardiaques majeurs | Décès de cause cardiaque + infarctus myocardique non mortel + insuffisance cardiaque Appartiennent aux critères secondaires |
| Critères secondaires | 1. faisabilité et sécurité de la mesure de FFR en routine 2. relation entre FFR et sévérité de la sténose 3. événements cardiaques majeurs 4. utilisation des ressources 5. qualité de vie |
| Evènements cardiaques majeurs évalués de façon aveugle | Oui par un comité clinique indépendant |
| Analyse en ITT | Oui |

ITT : intention de traiter

Critique méthodologique

Le critère principal de jugement n'était pas la survenue des événements cardiaques graves, mais la proportion de patients traités médicalement après la seconde coronarographie dans chaque groupe. Le calcul du nombre minimal de sujets à inclure a été effectué pour ce critère. Le nombre de sujets inclus et suivis à un an est égal au nombre minimal de sujets à inclure. L'étude est donc assez puissante pour conclure au sujet du critère principal. Mais sa puissance pour comparer la survenue des événements cardiaques graves entre les deux groupes n'est pas connue.

L'écart entre le nombre de patients éligibles et celui inclus s'explique surtout par les multiples critères d'exclusion visant à exclure les cas les plus graves (ex : instabilité hémodynamique, symptômes ischémiques non contrôlés par le traitement médical, élévation persistante du segment ST, antécédent de pontage coronarien...).

Il n'y a eu aucun perdu de vue.

Résultats

Les résultats de cet essai sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résultats de l'essai randomisé multicentrique FAMOUS-NSTEMI (39)

| Détails | FAMOUS-NSTEMI |
|--|---|
| Durée de suivi réelle | 12 mois |
| Critère principal de jugement | % traitement médical dans le groupe traité selon FFR : 22,7 % dans le groupe traité selon coronarographie : 13,2 % Différence 9,5 % (IC à 95 % = [1,4 %-17,7 %]) résultat significatif p = 0,022 |
| Critères secondaires | |
| Faisabilité et sécurité | La FFR a été mesurée pour au moins une artère chez tous les patients. Dissections : 2 % de l'ensemble des patients (deux cas attribués à la mesure de FFR et six cas attribués à l'angioplastie) Pas de différence significative entre les deux groupes pour : <i>Néphropathie due aux produits de contraste iodés</i> Groupe traité selon FFR : 1,1 % Groupe traité selon coronarographie : 0,6 % Différence : 0,6 % (IC à 95 % = [-2,2-3,5 %]) résultat non significatif p = 0,69 <i>Hémorragie majeure : mêmes résultats que pour la néphropathie</i> |
| Relation entre FFR et sévérité de la sténose | Pas de corrélation. Dans le groupe traité selon FFR, la mesure de FFR a entraîné un changement de traitement par rapport à celui prévu par l'aspect coronarographique seul chez 38 patients sur 176 patients (21,6 %) |
| Evènements cardiaques majeurs | Pas de différence significative des MACE entre les deux groupes Groupe traité selon FFR : 8 % Groupe traité selon coronarographie : 8,6 % Différence : -0,7 % (IC à 95 % = [-6,7-5,3 %]) résultat non significatif p = 0,89 |
| Utilisation des ressources | Coût du matériel supérieur dans le groupe traité par FFR Groupe traité selon FFR : 1 095 livres Groupe traité selon coronarographie : 822 livres Différence : 274 livres, (IC à 95 % = [157-389]) résultat significatif p < 0,01 Coût total du séjour intra-hospitalier NS entre les deux groupes Groupe traité selon FFR : 7 289 livres Groupe traité selon coronarographie : 7 484 livres Différence : -194 livres, (IC à 95 % = [-961-575]) résultat non significatif p = 0,61 |
| Qualité de vie | Changement du score de qualité de vie EQ-5D à 12 mois versus initialement entre les deux groupes Groupe traité selon FFR : 0,066 Groupe traité selon coronarographie : -0,010 Différence 0,055, (IC à 95 % = [-0,010-0,120]) résultat non significatif p = 0,095 |

Les résultats de cette étude sont significatifs pour le critère principal : la proportion de patients traités médicalement (sans revascularisation coronaire) est différente entre les deux groupes (moins de revascularisation dans le groupe revascularisation guidée par FFR).

Dans ce groupe, 15,9 % des patients ont été reclassés, c'est-à-dire ont eu un traitement différent de celui prévu par l'aspect coronarographique seul.

S'agissant de l'efficacité, il n'y a pas de différence significative de survenue des évènements cardiaques graves à un an de suivi entre les deux groupes ; mais dans cette étude, le nombre minimal de patients à inclure n'a pas été calculé pour ce critère secondaire. La qualité de vie n'a pas été trouvée différente entre les deux groupes.

Concernant la sécurité, il n'y a pas de différence significative de survenue de deux effets indésirables graves (néphropathie induite par les produits de contraste iodés, hémorragie majeure) entre les deux groupes.

Cette étude a montré que la mesure de FFR dans ce contexte de NSTEMI était faisable en pratique, à la fois dans des hôpitaux universitaires et non universitaires.

4.1.8 Autres études partiellement randomisées

Les essais DEFER et FAME II, et l'essai de suivi de FAME II à deux ans, partiellement randomisés, avaient un objectif principal d'ordre thérapeutique, différent de celui défini dans le champ d'évaluation de cet argumentaire. Leur méthodologie et leurs résultats sont mentionnés dans les Tableau 15 et Tableau 16 respectivement, en Annexe 10.

L'essai DEFER, qui concernait des patients en angor stable avec sténose monotronculaire $\geq 50\%$ suivis cinq ans, a montré qu'en cas de lésion non ischémiant d'après le résultat de FFR $\geq 0,75$, une angioplastie par stent nu, *versus* traitement médical seul avec angioplastie différée, n'aboutissait pas à une diminution de survenue des événements cardiaques graves.

L'étude FAME II et son extension à deux ans de suivi, qui concernait des patients en angor stable ou asymptomatiques, avec sténose monotronculaire ou bitronculaire ou tritronculaire (sauf tronc de la coronaire gauche), a montré qu'en cas de lésion ischémiant d'après le résultat de FFR $\leq 0,80$, une angioplastie initiale par stent actif, *versus* traitement médical seul, était associée à une diminution de survenue des événements cardiaques graves. En examinant les composantes individuelles de ce critère principal, on s'aperçoit que la différence finale résulte d'une différence portant sur les revascularisations coronaires (plus fréquentes dans le groupe traitement médical) ; la mortalité toute cause et la survenue d'infarctus myocardiques ne diffèrent pas entre les deux groupes randomisés.

4.1.9 Discussion portant sur l'ensemble des documents analysés (HTA, recommandations et études sources)

► En situation d'angor stable

Les recommandations européennes de l'ESC au sujet des indications de la mesure de FFR ont évolué en 2014 (8), dans le sens d'une simplification par rapport à celles de 2013 (7). Le degré de sténose à la coronarographie justifiant une mesure complémentaire de FFR était de 50 % à 90 % en 2013 (7), mais restait plus flou sans pourcentage en 2014 (« La mesure de FFR est indiquée pour l'évaluation des conséquences fonctionnelles de sténoses coronaires modérées ») (8). Ce dernier libellé semble plus en accord avec les conditions d'inclusion de l'essai randomisé FAME I (3), dans lequel la mesure de FFR a été effectuée pour des sténoses $> 50\%$, sans borne supérieure.

La première recommandation de 2014 (8) mentionne les résultats des tests antérieurs d'ischémie (« quand la preuve de l'ischémie n'est pas disponible », c'est-à-dire en cas de tests d'ischémie non faits ou négatifs ou discordants) et existait déjà en 2013 (7), avec la même gradation (classe I, niveau A : recommandée avec un niveau de preuve élevé, provenant d'essais randomisés multiples ou de méta-analyses). Or, cette recommandation repose sur un seul essai randomisé FAME I (3), dans lequel les tests d'ischémie ne sont pas du tout renseignés. Les autres essais sur lesquels cette recommandation s'appuie sont :

- DEFER (41) (cité en 2013 et 2014), qui est un essai partiellement randomisé avec tests d'ischémie non faits ou négatifs ou non concluants (cf. Annexe 10) ;
- un essai prospectif non randomisé (43) (cité en 2013 seulement), portant sur des patients mono ou pluritronculaires avec sténose équivoque du tronc de la coronaire gauche (de 30 % à 70 %) sans aucun renseignement sur les tests d'ischémie ;
- et un vieil essai de 1996 (21) (cité en 2014 seulement pour mémoire), comparant chez 45 patients les résultats de FFR, de coronarographie et de tests non invasifs d'ischémie, avec un suivi clinique pendant 14 mois.

Par conséquent, la mention « quand la preuve de l'ischémie n'est pas disponible » ne semble pas étayée par les résultats des études cliniques dans cette recommandation de 2013 et 2014. En effet, cette condition se trouve remplie dans une seule des études citées et il s'agit d'un essai partiellement randomisé.

En 2014, l'ESC recommande la mesure de FFR pour guider une angioplastie chez des patients porteur de lésions pluritronculaires, sans notion du pourcentage de sténose, ni de résultats des tests d'ischémie, ni même du contexte (angor stable ou instable, infarctus NSTEMI ou STEMI). Elle est gradée classe II a, niveau B (peut être considérée avec un niveau moyen de preuve, basé sur un seul essai randomisé ou plusieurs essais non randomisés de grande taille). Elle s'appuie sur l'essai FAME II (23) (cf. Annexe 10), partiellement randomisé (essai de thérapeutique), qui a inclus des patients mono et pluritronculaires, en angor stable ou asymptomatique (angors instables et infarctus exclus).

Le NICE en 2014 (12) a formulé deux conclusions dans son résumé d'innovation technologique :

- « *les capteurs de pression peuvent être utiles en complément de la coronarographie pour identifier une sténose fonctionnellement significative* » ;
- « *chez les patients avec coronaropathie stable et $FFR < 0,8$, le pronostic a été meilleur après angioplastie guidée par FFR qu'après traitement médical seul* ».

La première proposition résulte de l'ensemble des références analysées par NICE (cf. Tableau 2) et est en accord avec les résultats de FAME I (3). La seconde proposition découle de l'essai FAME II (23).

Les recommandations américaines (cf. Tableau 2) citent comme références l'essai randomisé FAME I (3), l'essai partiellement randomisé FAME II (23) et un essai prospectif non randomisé (41). Ce dernier a été effectué il y a plus de 10 ans : de 1994 à 2002 ; chaque patient était son propre témoin : une artère étant dilatée selon le résultat de FFR et l'autre sténose traitée sans résultat de FFR. Quelques sténoses du tronc commun de la coronaire gauche (6/102) ont été incluses, mais pas en nombre suffisant pour déboucher sur une recommandation dans ces cas-là. Pour mémoire, les essais FAME I (3) et FAME II (23) ont exclus les patients avec sténose du tronc commun de la coronaire gauche. Les deux autres recommandations concernant des sténoses coronaires non situées dans le tronc commun de la coronaire gauche font appel aux résultats de tests antérieurs d'ischémie dans leur formulation, alors que ceux-ci ne sont pas renseignés dans FAME I (3), ni dans FAME II (23) (à part un sous-groupe ayant eu une scintigraphie myocardique sans renseignements sur d'autres tests fonctionnels éventuellement pratiqués avant la coronarographie).

Les recommandations de l'AHRQ (13) se basent uniquement sur FAME I (3) (cf. Tableau 3). Elles excluent les essais partiellement randomisés DEFER (6) et FAME II (23), pour des motifs méthodologiques (l'objectif principal étant de comparer un traitement basé sur un résultat de FFR et non deux groupes, l'un avec mesure de FFR et l'autre sans mesure de FFR).

L'intérêt de la mesure de FFR dans d'autres situations, notamment la sténose du tronc de la coronaire gauche n'est pas formellement démontrée en raison du manque d'étude en situation d'infarctus du myocarde.

Toutes les recommandations au sujet de la mesure de FFR concernent les coronaropathies stables, à part celles de l'ESC en 2014 (8) et celles de l'ACCF de 2012 reprises en 2013 par Patel au sujet de la mesure de FFR (35). En effet, les formulations de ces deux recommandations peuvent aussi englober les angors instables et infarctus. Toutefois, les cas d'infarctus inclus dans FAME I se limitent aux patients stables avec infarctus datant de plus de cinq jours.

► STEMI

Les recommandations ne mentionnent pas l'essai randomisé dédié spécifiquement aux STEMI (47) et son étude de suivi (48).

Le NICE relate cet essai et son suivi, mais ne formule pas de recommandation précise au sujet de la mesure de FFR en cas de STEMI (12). À noter que cet essai de six mois de suivi et sa prolongation à trois ans de suivi n'ont pas permis de conclusion définitive à cause d'un manque de puissance.

Ainsi, il n'existe pas encore de données concluantes en faveur de l'utilité clinique de la mesure de FFR en cas d'infarctus STEMI (47, 48).

► NSTEMI

Dans l'essai FAMOUS-NSTEMI (39), multicentrique randomisé dédié aux NSTEMI, la survenue des évènements cardiaques graves constituait un critère secondaire (cf. Tableau 6). Elle n'a pas différé significativement dans le groupe traité selon le résultat de FFR *versus* le groupe traité d'après les résultats de la coronarographie seule (FFR mesurée non divulguée au médecin) (cf. Tableau 7).

Ces résultats obtenus en infarctus FAMOUS-NSTEMI (39) doivent être confirmés par un essai randomisé multicentrique ultérieur, ayant si possible comme objectif principal la survenue d'évènements cardiaques graves pendant un suivi d'au moins un an.

4.1.10 Conclusion sur l'efficacité de la FFR

L'ensemble des données examinées sont convergentes et cohérentes quant à l'intérêt de la mesure de FFR pour identifier le caractère fonctionnel d'une lésion coronarienne objectivée à la coronarographie en dehors des situations d'infarctus récent.

Il n'y a pas encore de données suffisantes et concluantes en faveur de l'utilité clinique de la mesure de FFR en cas d'infarctus STEMI (47, 48). À noter que trois essais cliniques interventionnels (NCT 01065103, NCT 01399736, NCT 01960933) sont en cours au sujet de la mesure de FFR en STEMI (cf. Annexe 2), pour savoir s'il faut revasculariser toutes les sténoses significativement ischémiantes d'après la mesure de FFR ou seulement celle responsable de l'infarctus.

Les résultats obtenus en infarctus NSTEMI (39) doivent être confirmés par un essai randomisé multicentrique ultérieur, ayant si possible comme objectif principal la survenue d'évènements cardiaques graves pendant un suivi d'au moins un an.

4.2 Sécurité

4.2.1 Étude ciblée sur la sécurité de la mesure de FFR

Une étude ciblée sur la sécurité de la mesure de FFR a été sélectionnée. Il s'agit de l'étude de Ntalianis *et al.* de 2010, sur la base d'un registre prospectif monocentrique (53).

► Présentation de ce registre

Il s'agit d'un registre prospectif monocentrique belge, qui a concerné les mesures de FFR sur une ou plusieurs artères par patient, lors d'une coronarographie diagnostique de janvier 2009 à septembre 2009.

L'objectif principal était de déterminer trois paramètres (dose d'irradiation, temps de procédure et quantité de produit de contraste) à la fin d'une mesure de FFR, et de les comparer à ceux obtenus chez les mêmes patients, à la fin de la coronarographie, avant de commencer la mise en place du capteur de pression.

Au départ, 316 patients étaient éligibles mais 116 ont été exclus parce que la dose d'irradiation n'était pas correctement recueillie. Il y a donc 200 patients inclus.

Le protocole de mesure de la FFR pouvait utiliser l'adénosine par voie intracoronaire ou intraveineuse.

► Limites méthodologiques

Le nombre minimal de sujets à inclure par critère n'a pas été calculé et la différence minimale considérée cliniquement pertinente n'a pas été discutée lors de l'élaboration du schéma de l'étude.

La proportion importante des patients exclus pour données manquantes (116/316=36,7 %) diminue fortement la représentativité des résultats obtenus. Les sujets exclus avaient peut-être reçus des doses très différentes de celles de l'échantillon analysé.

Par contre, les patients avec antécédent d'angioplastie coronaire ou de pontage coronarien ou d'infarctus myocardique n'étaient pas exclus, afin de refléter les divers contextes cliniques de mesure de FFR. Aucun patient n'a été exclu à cause de conditions anatomiques défavorables.

► Résultats

Résultats globaux

La dose d'irradiation supplémentaire liée à la mesure de FFR a été comprise entre 2,4 et 6,7 mSv (médiane = 4 mSv).

Le temps additionnel de procédure a été de 7 à 13 mn (médiane = 9 mn).

Le volume supplémentaire de produit de contraste a été compris entre 30 et 90 ml (médiane = 50 ml).

Ces trois paramètres ont été significativement différents (inférieurs) à ceux mesurés lors de la coronarographie seule ($p < 0,001$).

Résultats selon le nombre de lésions mesurées

Chaque patient a eu en moyenne une mesure de FFR pour $1,5 \pm 0,7$ sténose. La mesure de FFR a été effectuée pour une seule lésion chez 63 % des patients, pour deux lésions chez 26 % des patients et pour trois lésions ou plus chez 11 % des patients.

La dose totale d'irradiation, le temps total de procédure (coronarographie + mesure de FFR) et le volume total de produit de contraste n'ont pas été significativement différents entre la mesure d'une lésion et celle de deux lésions par patient. Par contre, ces trois paramètres ont été significativement plus élevés en cas de mesure de FFR pour trois lésions *versus* pour une lésion.

Selon la voie d'administration de l'adénosine

La dose d'irradiation supplémentaire et le volume supplémentaire de produit de contraste, dus à la mesure de FFR, n'ont pas différé significativement entre la voie intracoronaire et la voie intraveineuse d'administration d'adénosine. Toutefois, le temps de procédure a été significativement plus long avec la voie intraveineuse (temps de 10 à 17 mn, médiane 11 mn) qu'avec la voie intracoronaire (temps de 7 à 13 mn, médiane 9 mn) ($p = 0,04$).

► Conclusion et discussion au sujet de ce registre

À partir des résultats de sécurité de leur registre, les auteurs ont conclu que :

- la dose supplémentaire d'irradiation, le temps de procédure et le volume supplémentaire de produit de contraste utilisés lors d'une mesure de FFR (dans une ou plusieurs artères par patient), à la fin d'une coronarographie diagnostique, sont faibles, comparativement à d'autres techniques d'imagerie cardiovasculaire (notamment coroscanner et scintigraphie myocardique) ;
- « *par conséquent la combinaison d'une coronarographie diagnostique et de mesures de FFR, est justifiée pour fournir simultanément une information morphologique et fonctionnelle chez des patients avec coronaropathie.*

Néanmoins, les auteurs reconnaissent que leurs résultats, obtenus dans un centre effectuant plus de 1 000 mesures de FFR par an, ne sont peut-être pas extrapolables à des centres ne pratiquant pas fréquemment cet acte.

La sécurité de la mesure de FFR ne se limite pas aux trois paramètres mesurés dans cette étude. En effet, des événements indésirables graves (par exemple dissection lors du retrait du cathéter guide, néphropathie induite par produit de contraste iodé) ne sont pas mentionnés dans ce registre de faible effectif (200 patients inclus), mais pourraient survenir parmi un plus grand échantillon de patients, d'autant plus que le volume supplémentaire de produit de contraste, qui a représenté 31 ± 16 % du volume total, a présenté une variabilité importante selon les patients, du simple au triple (de 30 à 90 ml supplémentaire).

4.2.2 Données complémentaires issues d'autres registres non ciblés sur la sécurité

► Registre R3F (52)

Un registre prospectif a été identifié. Il s'agit du registre R3F, étude observationnelle multicentrique française non randomisée (52) ayant deux objectifs principaux :

1°) évaluer si la mesure de FFR effectuée pendant une coronarographie diagnostique aboutit à reclasser les sténoses à revasculariser, en comparaison avec la stratégie prévue selon les résultats de la coronarographie ;

2°) évaluer la sécurité des conséquences de cette reclassification thérapeutique à un an de suivi clinique.

Le protocole et les résultats de cette étude sont présentés en Annexe 11.

Ce registre, exhaustif et représentatif ayant inclus des patients consécutifs n'a pas été utilisé comme source de littérature dans l'élaboration des recommandations professionnelles, ni celles des HTA. Ses conclusions laissent présager d'une possible utilité de la mesure de FFR comme dans l'ensemble des situations où une coronarographie est effectuée pour coronaropathie stable, IDM récent, et sténose mono ou pluritronculaire (dont au moins une ambiguë sur une artère coronaire majeure). Cette étude, du fait de son schéma, demeure exploratoire.

Les auteurs ne signalent pas d'incident lors de la procédure de mesure de FFR pratiquée chez 1 075 patients, d'octobre 2008 à juin 2010, par voie radiale (68 % des patients) ou fémorale, avec le plus souvent (dans 99,2 % des cas) une administration intracoronaire de l'adénosine.

► Registre « panlondonien » (54)

Cette étude s'est appuyée sur un registre d'angioplasties coronaires comportant 64 232 patients traités en centres primaires à Londres et ses environs. L'étude a concerné les patients ayant eu une angioplastie en urgence ou sélective de janvier 2004 au 31 juillet 2011, en excluant les cas d'infarctus STEMI. Les patients souffrant d'un infarctus NSTEMI et d'angor stable étaient inclus.

L'objectif principal n'était pas d'évaluer la sécurité de la mesure de FFR, mais de déterminer l'influence de la mesure de FFR et de l'IVUS sur la survie à long terme après angioplastie coronaire. Les complications survenant pendant les procédures, les complications intra-hospitalières et la mortalité initiale intra-hospitalière étaient des critères secondaires.

41 688 patients ont ainsi été inclus à partir du registre et 6,6 % des patients (2 767 patients) ont eu une mesure de FFR et 4,4 % l'IVUS, en plus de la coronarographie effectuée chez tous les patients.

Les complications liées aux procédures ont été les suivantes dans les trois groupes : 2 % dans le groupe coronarographie seule, 1 % dans le groupe FFR et 2,8 % dans le groupe IVUS. Dans le groupe FFR, elles ont été moins fréquentes que dans le groupe coronarographie seule ($p < 0,001$). Elles ont été plus fréquentes dans le groupe IVUS que dans le groupe coronarographie seule ($p < 0,001$).

Ces complications procédurales ont comporté dans le groupe FFR les dissections coronaires (0,6 %), les perforations coronaires (0,1 %), les occlusions de branche (0,2 %) et l'absence de reflux (0,1 %).

Les complications intrahospitalières (critère composite englobant plusieurs complications dont les transfusions et les complications artérielles du site d'accès) n'ont pas été significativement différentes entre les deux groupes (groupe FFR et groupe coronarographie seule).

La mortalité intrahospitalière a été plus faible dans le groupe FFR (0,2 %) que dans le groupe coronarographie seule (0,5 %) ($p = 0,03$) ; mais les groupes différaient par leurs facteurs de risque cardiovasculaire et leurs antécédents cardiaques personnels (davantage d'antécédent d'infarctus myocardique et de pontage coronarien dans le groupe coronarographie seule).

Il est donc difficile d'aboutir à une conclusion avec un bon niveau de confiance sur les aspects de sécurités afférents à la présente évaluation.

4.2.3 Données complémentaires de sécurité issues d'essais randomisés d'efficacité clinique

► Situation d'angor stable

Dans l'essai FAME I (3), qui a inclus 1 005 patients dont 509 avec mesure de FFR, le temps de procédure n'a pas différé significativement entre les deux groupes (70 ± 44 minutes dans le groupe coronarographie seule, 71 ± 43 minutes dans le groupe FFR, $p = 0,51$). La consommation de produit de contraste iodé a été plus faible dans le groupe FFR (272 ± 133 ml) que dans le groupe coronarographie seule (320 ± 127 ml) ($p < 0,001$). Cette référence ne mentionne pas de complication procédurale.

Dans l'essai DEFER (6), qui a inclus 325 patients ayant tous eu une mesure de FFR, aucune complication procédurale n'est clairement mentionnée. Il est survenu 5,2 % d'évènements graves, sans décès, lors de l'hospitalisation initiale après coronarographie (diagnostique ou interventionnelle) avec mesure de FFR. Ces évènements (infarctus NSTEMI ou STEMI, nouvelle angioplastie) étaient plus fréquents chez les patients avec FFR $< 0,75$ (8,3 %) que chez les patients avec FFR $\geq 0,75$ traités par angioplastie (5,5 %). Ils semblent liés à la gravité de la pathologie et non à la mesure de FFR.

Dans l'essai FAME II (23), qui a comporté 1 220 patients ayant tous eu une mesure de FFR, aucune complication procédurale liée à cette mesure n'est signalée.

► Situation d'infarctus STEMI

Dans l'essai randomisé multicentrique concernant des patients avec STEMI (47), dont 76 ont eu effectivement une mesure de FFR, des effets indésirables graves sont survenus dans ce groupe « traitement invasif » : 2,6 % d'incidents procéduraux (une dissection coronaire, une occlusion aiguë de vaisseau) qui semblent liés à la mesure de FFR et 2,6 % d'infarctus NSTEMI dus une occlusion de branche latérale, survenue pendant l'angioplastie, après avoir achevé la mesure de FFR.

► Situation d'infarctus NSTEMI

Dans l'essai FAMOUS-NSTEMI (39) qui a inclus 350 patients ayant tous eu une mesure de FFR (divulguée ou cachée au médecin), 2 % des patients ont eu une dissection coronaire : six dissections ont été attribuées à l'instrumentation pendant l'angioplastie et deux dissections ($2/350 = 0,6$ %) ont été attribuées au capteur de pression.

4.2.4 Complications éventuelles liées à l'usage de l'ADENOSCAN (adénosine)

L'adénosine est indiquée comme agent de stress pharmacologique en scintigraphie myocardique de stress. Son utilisation lors de la mesure de FFR s'effectue hors AMM.

D'après le RCP de l'ADENOSCAN (24), des effets indésirables très fréquents (> 10 % des cas) ont été rapportés incluant céphalée, dyspnée, douleur ou oppression thoracique, flush facial, gêne abdominale. Des effets indésirables fréquents (compris entre 1 % et 10 % des cas) ont également été rapportés : hypotension artérielle parfois sévère, bloc auriculo-ventriculaire, sous-décalage du segment ST, tachycardie ventriculaire soutenue ou non soutenue, étourdissements, sensation de « tête vide », paresthésies, sécheresse de la bouche, gêne au niveau du cou, de la gorge, de la mâchoire. Ces effets secondaires sont très rapidement réversibles à l'arrêt de la perfusion d'adénosine, compte-tenu de la demi-vie courte de l'adénosine (24, 55).

Dans le RCP de l'ADENOSCAN, la fréquence de plusieurs effets indésirables cardiaques graves (asystolie/arrêt cardiaque, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire) est classée en fréquence

inconnue, parce que ces effets indésirables sont survenus sans connaissance exacte des chiffres de prescription, après les essais cliniques effectués avant l'AMM.

Le RCP (dans la section 4.4 mises en garde et précautions d'emploi) attire l'attention du prescripteur sur le risque rare de cas de bradycardie sévère.

Cette section dresse également une liste de situations et d'antécédents dans lesquelles « ADENOSCAN doit être utilisé avec prudence » :

- une sténose du tronc commun gauche ;
- une hypovolémie non corrigée ;
- un rétrécissement valvulaire cardiaque ;
- un shunt gauche-droit ;
- une péricardite ou un épanchement péricardique ;
- un dysfonctionnement du système nerveux autonome ;
- une sténose carotidienne avec insuffisance vasculaire cérébrale ;
- des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque sévère, des troubles mineurs de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc de branche) qui pourraient être transitoirement aggravés durant la perfusion ;
- une fibrillation auriculaire, ou un flutter, spécialement chez les patients ayant une voie de la conduction accessoire, la conduction par cette voie pouvant être favorisée.

Ainsi que le mentionne le RCP de l'ADENOSCAN, son utilisation est limitée à l'usage hospitalier, car ce médicament doit être administré sous surveillance cardiologique (contrôle continu de l'ECG et mesure itérative de la fréquence cardiaque) en ayant à disposition les moyens de réanimation cardio-respiratoire (24).

Ces conditions réglementaires doivent être remplies dans les salles de coronarographies.

4.3 Conclusion sur la sécurité de la mesure de la FFR

La mesure de la FFR fait peu augmenter la dose d'irradiation utilisée, par patient, par rapport à la coronarographie effectuée juste avant, d'après une étude belge de faible effectif (200 patients inclus) réalisée dans un centre pratiquant plus de 1 000 mesures de FFR par an (53).

La mesure de FFR soit allonge un peu la durée de procédure par rapport à celle de la coronarographie, notamment en cas de mesure de FFR dans trois lésions (53), en comparant les patients avant et après mesures de FFR, soit ne modifie pas la durée de procédure en comparant deux groupes de patients (ceux avec mesure de FFR et ceux sans mesure de FFR) (3).

Le volume de produit de contraste utilisé lors d'une coronarographie avec mesure de FFR a été trouvé soit un peu augmenté (volume supplémentaire compris entre 30 et 90 ml, médiane = 50 ml) en comparant les patients avant et après mesures de FFR (53), soit plus faible qu'en cas de coronarographie seule en comparant deux groupes de patients (ceux avec mesure de FFR et ceux sans mesure de FFR) (3).

Dans les essais randomisés, les complications procédurales attribuées à la mesure de FFR s'observent surtout en cas de STEMI (2,6 %) (47) et NSTEMI (0,6 %) (39).

Les risques liés à l'administration d'adénosine sont connus. Toutefois, des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque sévère constituent des précautions d'emploi, avec un risque accru d'hypotension artérielle sévère.

Conclusion générale

En situation de coronaropathie stable

La mesure de FFR présente un rapport bénéfice/risque favorable en cas de lésions pluritronculaires ou en cas de lésions intermédiaires pour lesquelles les examens préalables n'ont pas été contributifs ou n'ont pu être réalisés :

- le bénéfice à un an de suivi pour ces patients est une diminution de la survenue des événements cardiaques graves quand la décision d'angioplastie par stent actif a été guidée par la mesure de FFR (*versus* une stratégie basée sur les résultats de coronarographie sans mesure de FFR) ;
- les risques liés à l'administration d'adénosine sont connus, les effets indésirables sont très rapidement réversibles à l'arrêt de la perfusion d'adénosine, compte-tenu de la demi-vie courte de l'adénosine et les effets cardiaques graves peuvent être maîtrisés, les salles de coronarographie étant équipées de moyens de réanimation cardio-respiratoire graves et de personnel médical et paramédical formé. La mesure de FFR augmente peu la durée de procédure, la dose d'irradiation et le volume de produit de contraste, par rapport à la coronarographie seule. Les complications procédurales sont de l'ordre de 1 % dans les centres entraînés.

Cette situation correspond à une indication des dernières recommandations européennes de 2014.

En situation d'infarctus STEMI

Il n'est pas possible de conclure avec confiance quant au rapport bénéfice/risque en l'état actuel des connaissances.

En situation d'infarctus NSTEMI

Il n'est pas possible de conclure avec confiance quant au rapport bénéfice/risque en l'état actuel des connaissances.

Comme la seule étude concernant la mesure de FFR en cas d'infarctus NSTEMI est récente (2015), ni les sociétés savantes, ni les agences sanitaires n'ont actuellement émis de recommandations à ce sujet.

Perspectives

L'essai randomisé multicentrique français en cours FUTURE (cf. Annexe 2) apportera des résultats complémentaires sur la place précise de la mesure de FFR dans la stratégie thérapeutique des coronaropathies stables, à la fois pour les angioplasties et les pontages coronariens. Cet essai comporte un volet économique dans ses critères secondaires. Ses premiers résultats à un an de suivi ne seront connus qu'en 2016.

Pour les infarctus STEMI, trois essais interventionnels sont en cours pour évaluer l'utilité clinique de la mesure de FFR.

Annexe 1. Recherche documentaire

Stratégie de recherche dans *Medline*

| Type d'étude / Sujet | | Période de recherche | Nbre de références trouvées |
|--|--|----------------------|-----------------------------|
| | Termes utilisés | | |
| Recommandations, Conférences de consensus | | 03/2014 02/2015 | 7 |
| Etape 1 | (Fractional Flow Reserve OR Flow Reserve Measurement)/ti,ab OR Fractional Flow Reserve, Myocardial/de | | |
| AND | | | |
| Etape 2 | (guidance OR guideline*)/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR practice guideline/type OR (Consensus Development Conference, NIH OR Consensus Development Conference)/type OR (consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti | | |
| Meta-analyses, Revues systématiques | | 03/2014 02/2015 | 20 |
| Etape 1 | | | |
| AND | | | |
| Etape 3 | (meta analys* OR metaanalys* OR meta-analys*)/ti,ab OR meta-analysis/type OR (systematic literature review* OR systematic literature search* OR systematic overview* OR systematic review* OR systematical literature review* OR systematical overview* OR systematical review* OR OR systematically review* OR systematically search* OR systematically research*)/ti,ab OR cochrane database syst rev/revue OR Health Technol Assess/revue | | |
| Essais cliniques | | 03/2014 02/2015 | 88 |
| Etape 1 | | | |
| AND | | | |
| Etape 4 | random*/ti,ab OR random allocation/de OR randomized controlled trial/type OR single-blind/ti,ab OR single-blind method/de OR double-blind/ti,ab OR double-blind method/de | | |
| Etudes de cohortes | | 03/2014 02/2015 | 66 |
| Etape 1 | | | |
| AND | | | |
| Etape 5 | cohort studies/de OR cohort*/ti OR (follow-up study OR follow-up studies)/ti OR follow-up studies/de OR (prospective study OR prospective studies)/ti OR prospective studies/de OR (longitudinal study OR longitudinal studies)/ti OR longitudinal studies/de | | |
| Registres | | 03/2014 02/2015 | 11 |
| Etape 1 | | | |
| AND | | | |
| Etape 6 | (registry OR register* OR registries)/ti OR (Data collection OR Health Surveys OR Health Care Surveys OR Registries)/de | | |

| Type d'étude / Sujet | | Période de recherche | Nbre de références trouvées |
|----------------------|--|----------------------|-----------------------------|
| | Termes utilisés | | |
| Sécurité | | 03/2014 02/2015 | 141 |
| Etape 1 | | | |
| AND | | | |
| Etape 7 | (adverse effect* OR adverse event* OR complain* OR complication* OR damage* OR harm OR iatrogen* OR injuries OR injury OR innocuit* OR precaution* OR safe OR safety OR secure OR security OR side effect* OR tolerability OR tolerance OR toxic* OR undesirable event* OR unsafe OR warning*)/ti,ab OR (Adverse Effects OR Equipment Failure OR Equipment Safety OR Iatrogenic Disease OR Intraoperative Complications OR Peroperative Complication OR Postoperative Complications OR Product Surveillance, Postmarketing OR Risk Assessment OR Risk Management OR Treatment Outcome OR population surveillance OR outcome and process assessment)/de OR (radiation dosage OR radiation exposure OR patient exposure OR radiation protection OR patient protection)/ti,ab OR Radiologic Health/de OR Radiopharmaceuticals/*adverse effects/de | | |

Liste des sites internet consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

<http://ansm.sante.fr/>

Agence pour la diffusion de l'information technologique bulletins (ADIT)

<http://www.bulletins-electroniques.com/>

Assurance maladie

www.ameli.fr

Base de données en santé publique (BDSP)

www.bdsp.ehesp.fr

Base évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)

<http://www.etsad.fr>

Base LARA

<http://lara.inist.fr/>

Bibliothèque médicale Lemanissier

www.bmlweb.org

Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)

www.chu-rouen.fr/cismef/

Centre national de l'expertise hospitalière (CNEH)

www.cneh.fr

Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)

<http://cedit.aphp.fr/>

Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)

www.drees.sante.gouv.fr

Haute Autorité de santé (HAS)

<http://www.has-sante.fr>

Institut de veille sanitaire (InVS)

www.invs.sante.fr

Ministère de la santé

www.sante.gouv.fr

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST)

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opecst-index.asp>

Société française de cardiologie (SFC)

<http://www.sfcadio.fr>

Société française de médecine générale (SFMG)

www.sfm.org

Vidal recos

<http://www.vidal.fr/recommandations/index/>

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment

<http://hta.lbg.ac.at>

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

<http://kce.fgov.be/fr>

Swiss Medical Board

www.medical-board.ch

Swiss Network for Health Technology Assessment

www.snhta.ch

German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI)

www.dimdi.de

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<https://www.iqwig.de/>

Danish Centre for Health Technology Assessment

<http://sundhedsstyrelsen.dk/en/health/quality-and-guidelines/centre-for-health-technology-assessment>

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Sanitarias de Andalucía

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/pagina.asp?id=48>

Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)

<http://www.osakidetza.euskadi.eus/osteba/es/>

Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality

<http://aquas.gencat.cat/ca/publicacions>

Galician Agency for Health Technology Assessment

http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538

Community Research and Development Information Service (CORDIS)

<http://cordis.europa.eu>

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

<http://www.eunetha.eu>

European Society of Cardiology (ESC)

<http://www.escardio.org>

Health Evidence Network

<http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/evidence-informed-policy-making/health-evidence-network-hen>

Institute for Prospective Technological Studies

<https://ec.europa.eu/jrc/en/institutes/ipts>

Finnish Office for Health Technology Assessment

<http://mekat.fi/ohananen/Search.aspx>

Health Information and Quality Authority

<http://www.higa.ie/>

Servizio Sanitario Nazionale

<http://www.salute.gov.it/servizio/link.jsp?cat=0&sub=2>

College voor Zorgverzekeringen

<http://www.cvz.nl/>

Health Council of the Netherlands

<http://www.gr.nl/en>

Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw)

<http://www.zonmw.nl>

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

<http://www.kunnskapssenteret.no/>

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)

<http://www.sbu.se>

UK Department of Health (DoH)

<https://www.gov.uk/government/organisations/department-of-health>

BMJ Clinical Evidence

<http://clinicalevidence.bmj.com>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

www.york.ac.uk/inst/crd

Health and Safety Executive. Horizon Scanning

<http://www.hse.gov.uk/horizons/>

Healthcare Improvement Scotland

www.healthcareimprovementscotland.org

National Health Services (NHS)

<http://www.nhs.uk>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<https://www.nice.org.uk/>

National Institute for Health Research National Horizon Scanning Centre (NIHR NHSC)

<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>

NHS Institute for Innovation and Improvement

www.institute.nhs.uk

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

www.sign.ac.uk

Centre for Evidence-based Purchasing

<http://nhscep.useconnect.co.uk/>

Agence santé publique Canada

www.phac-aspc.gc.ca

Alberta Innovates-Health Solutions

www.aihealthsolutions.ca

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

www.cadth.ca

Canadian Cardiovascular Society (CCS)

www.ccs.ca

CMA Infobase

<https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>

College of Physicians and Surgeons of Alberta

www.cpsa.ab.ca

Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia

<http://www.bcguidelines.ca/>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<https://www.inesss.gc.ca>

Institute for Clinical Evaluative Sciences

www.ices.on.ca

Ontario Medical Advisory Secretariat

<http://www.hqontario.ca/>

Santé Canada

www.hc-sc.gc.ca

Toward Optimized Practice Alberta Doctors. Alberta Medical Association

www.topalbertadoctors.org

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

www.ahrq.gov

American Heart Association (AHA)

<http://my.americanheart.org/professional/index.jsp>

Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)

www.bcbs.com

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

www.cdc.gov

Food and Drug Administration (FDA)

<http://www.fda.gov>

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

<https://www.icsi.org>

Kaiser Permanente

<http://providers.kp.org/oh/clinicalguidelines.html>

National Technical Information Service

<http://www.ntis.gov/>

University of Michigan Health System

<http://med.umich.edu/>

VA Technology Assessment Program VATAP US Department of Veterans Affairs

<http://www.healthquality.va.gov/>

TheHeart.org

<http://www.medscape.com/cardiology?t=1>

Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)

www.iecs.org.ar

Adelaide Health Technology Assessment

<http://www.adelaide.edu.au/ahta/>

Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSCN)

<http://www.horizonscanning.gov.au/>

Australian Council on Healthcare Standards

<http://www.achs.org.au/Home/>

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP)

<http://www.surgeons.org/for-health-professionals/audits-and-surgical-research/asernip-s>

Centre for Clinical Effectiveness

<http://www.mihsr.monash.org/cce/res/evidr-date.html>

Medical Services Advisory Committee (MSAC)

<http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/home-1>

New Zealand Guidelines Group

<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

New Zealand National Health Committee

<http://nhc.health.govt.nz/>

Singapore Ministry of Health

<http://www.hpp.moh.gov.sg/>

Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia

<http://medicaldev.moh.gov.my/v2/>

Organisation mondiale de la santé

<http://www.who.int>

Centre for Effective Practice

www.effectivepractice.org

Cochrane Library

<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick>

Guidelines International Network (GIN)

www.g-i-n.net

Annexe 2. Essais cliniques en cours ou récemment achevés

| NCT Number | NCT02100722 |
|-------------------------|---|
| Recruiting | A comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease |
| Conditions | Coronary disease; Coronary stenosis |
| Interventions | Procedure: FFR guided PCI; Procedure: CABG |
| Study type | Interventional |
| Phase | 4 |
| Sponsor / Collaborators | Stanford University; Cardiovascular Center Aalst, Belgium; Catharina Hospital Eindhoven; Golden Jubilee National Hospital; University of California, Irvine; Medtronic; St. Jude Medical; Genae |
| Funder type | Other / Industry |
| Study design | Allocation: randomized; Endpoint classification: efficacy study; Intervention model: parallel assignment; Primary purpose: treatment; Masking: open label |
| Outcome measures | MACCE; death, MI, and stroke |
| Number enrolled | 1500 |
| Gender | Both |
| Age group | Adult / Senior |
| Study start | August 2014 |
| Study completion | August 2021 |
| First received | March 21, 2014 |
| Last updated | August 29, 2014 |

| NCT Number | NCT01764334 correspond à l'essai de Layland, résultats publiés en 2014 (39) |
|-------------------------|--|
| Active, not recruiting | Fractional flow reserve versus angiographically guided management to optimise outcomes in unstable coronary syndromes |
| Conditions | Non-ST elevation myocardial infarction.; type 1 myocardial infarction. |
| Interventions | Device: fractional flow reserve |
| Study type | Interventional |
| Phase | 4 |
| Sponsor / Collaborators | NHS National Waiting Times Centre Board; British Heart Foundation; St. Jude Medical; University of Glasgow |
| Funder type | Other / Industry |
| Study design | Allocation: randomized; Endpoint classification: safety/efficacy study; Intervention model: parallel assignment; Primary purpose: diagnostic; Masking: double blind (subject, caregiver, investigator, outcomes assessor) |
| Outcome measures | The between-group difference in the proportion of patients allocated to medical management compared to revascularization.; The safety and feasibility of routine FFR measurement in patients with recent NSTEMI.; The % rate of discordance between an |

| NCT Number | NCT01764334 correspond à l'essai de Layland, résultats publiés en 2014 (39) |
|-------------------------|---|
| | FFR \leq or $>$ 0,80 and coronary stenosis severity (stenosis $>$ or $<$ 70 % of reference vessel diameter (50 % for left main) assessed visually).; Major adverse cardiac events are defined as cardiac death or hospitalization for myocardial infarction (MI) or heart failure.; Health economics; Quality of life |
| Number enrolled | 350 |
| Gender | Both |
| Age group | Adult / Senior |
| Title acronym | FAMOUS NSTEMI |
| Study start | October 2011 |
| Study completion | May 2016 |
| First received | December 24, 2012 |
| Last updated | July 5, 2013 |

| NCT Number | NCT01065103 |
|--------------------------------|--|
| Completed | Fractional flow reserve (FFR) stability in non-culprit vessels at ST elevation myocardial infarction (STEMI) |
| Conditions | Myocardial infarction |
| Interventions | Procedure: FFR (fractional flow reserve) |
| Study type | Interventional |
| Sponsor / Collaborators | Cardiology Research UBC; University of British Columbia |
| Funder type | Other |
| Study design | Endpoint classification: efficacy study; Intervention model: single group assignment; Primary purpose: diagnostic; Masking: open label |
| Outcome measures | FFR measurement |
| Number enrolled | 70 |
| Gender | Both |
| Age group | Adult / Senior |
| Study start | March 2010 |
| Study completion | December 2014 |
| First received | February 8, 2010 |
| Last updated | September 23, 2013 |

| | |
|---------------------------|---|
| NCT Number | NCT02000661 |
| Not yet recruiting | Routine versus selective use of FFR to guide PCI |
| Conditions | Ischemic coronary disease; Percutaneous coronary intervention |
| Intervention | Device: fractional flow reserve (FFR) |
| Study Type | Interventional |
| Phase | 4 |
| Outcome Measures | Composite of all cause mortality, repeat hospitalization for MI or repeat revascularization (PCI or coronary artery bypass grafting - CABG); All cause mortality; Repeat hospitalization for MI; Rate of repeat revascularization (PCI or CABG); Time of procedure, contrast amount, and radiation dose |
| Age Groups | Adult / Senior |
| Title Acronym | FFR-SELECT |
| Study Start | January 2014 |
| Study Completion | January 2017 |
| First Received | November 27, 2013 |
| Last Updated | November 27, 2013 |

| | |
|-------------------------|---|
| NCT Number | NCT01881555 correspond au PHRC étude FUTURE |
| Recruiting | Functional testing underlying coronary revascularisation |
| Conditions | Multivessel coronary artery disease; Vessel disease; Stable angina; Unstable angina or stabilized non-ST elevated myocardial infarction; Patients with ST-elevated myocardial infarction; Revascularization of culprit coronary artery |
| Interventions | Procedure: invasive coronary angiography; Procedure: functional testing by fractional flow reserve measurement |
| Study Type | Interventional |
| Outcome Measures | Composite endpoint that includes the rate of major cardiovascular events defined as a composite of death from any cause, myocardial infarction, any hospitalization leading to additional coronary revascularization, stroke.; Bypass graft patency assessed in all CABG patients at one year by coronary multidetector computed tomography.; Major cardiovascular events in all patients, in diabetic patients, by revascularization strategy (angioplasty, coronary artery bypass graft surgery, medical optimal treatment).; The effect of our therapeutic strategy will be assessed upon each category of cardiovascular event individually.; Major cardiovascular events in all patients.; Stent thrombosis.; Bleeding events.; Patient's quality of life; Cost-effectiveness of each therapeutic strategy |
| Age Groups | Adult / Senior |
| Title Acronym | FUTURE |
| Study Start | May 2013 |
| Study Completion | May 2020 |
| First Received | May 29, 2013 |
| Last Updated | December 10, 2013 |

| | |
|-------------------------|--|
| NCT Number | NCT01399736 |
| Recruiting | Comparison between FFR guided revascularization versus conventional strategy in acute STEMI patients with MVD |
| Conditions | Myocardial infarction; Multivessel coronary artery disease |
| Interventions | Procedure: FFR-guided revascularisation strategy; Procedure: randomised to guidelines group |
| Study Type | Interventional |
| Phase | 4 |
| Outcome Measures | Composite endpoint of MACCE; Primary endpoint in subgroups; Composite endpoint of NACE; Composite endpoint hospitalisation HF and UAP; All cause mortality and MI; Revascularisation; Stent thrombosis; Bleeding; Treatment costs; Primary endpoint at 24 and 36 |
| Age Groups | Adult / Senior |
| Title Acronym | CompareAcute |
| Study Start | July 2011 |
| Study Completion | January 2018 |
| First Received | July 20, 2011 |
| Last Updated | January 29, 2014 |

| | |
|-------------------------------|---|
| NCT Number | NCT01960933 |
| Active, not recruiting | Primary PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: treatment of culprit lesion only or complete revascularization |
| Conditions | ST-elevation myocardial infarction.; Multi vessel disease |
| Interventions | Procedure: percutaneous coronary intervention; Procedure: FFR |
| Study Type | Interventional |
| | |
| Outcome Measures | All cause death, myocardial infarction or revascularization; Cardiac death or myocardial infarction; Hospitalization for acute coronary syndrome or acute heart failure; Angina status and quality of life; Infarct size in relation to area at risk as determined by MRI; Cardiac death, myocardial infarction, repeat revascularisation or occurrence of definite stent thrombosis (according to ARC definition) of non culprit lesions; Wall motion index (WMI) determined by echocardiography |
| Age Groups | Adult / Senior |
| Title Acronym | PRIMULTI |
| Study Start | May 2011 |
| Study Completion | February 2019 |
| First Received | October 9, 2013 |
| Last Updated | August 28, 2014 |

Annexe 3. Références exclues

Recommandations des sociétés savantes : sept exclues

Les recommandations de l'ESC de 2010 sur la revascularisation coronaire (5) n'ont pas été gardées au profit de la version actualisée en 2014 (8).

Les recommandations d'un consensus d'experts de la SCAI en 2014 (56) et d'autres recommandations américaines citant sept références antérieures à 2004, la plus ancienne remontant à 1984 (9), ont été exclues, parce qu'elles ont inclus des études anciennes publiées avant 2004, compte tenu du contexte de soins et des traitements médicaux de l'angor actuellement très différents de ceux d'il y a dix ans ou plus de dix ans.

Les recommandations suivantes (26, 28, 29, 57) ne n'ont pas été retenues parce qu'elles ne mentionnent pas la mesure de FFR.

Rapports d'évaluation d'agences sanitaires : deux exclus

- MSAC 2005 (Australie) (51)

Le rapport d'évaluation technologique publié en 2005 par l'agence sanitaire australienne MSAC a été exclu à cause de l'inclusion de certaines études datant de plus de dix ans, publiées avant 2004.

- AGENAS 2010 (Rome, Italie) (58)

Ce rapport technique décrivant les capteurs de pression et les systèmes receveurs n'a pas été sélectionné car il n'évalue pas les indications, ni les risques de la mesure de FFR.

Méta-analyses : cinq exclues

- Une méta-analyse publiée en 2007 (59) a comparé différents tests (FFR, coronarographie seule, tests d'ischémie) effectués chez les mêmes sujets sans suivi clinique ; elle a donc été exclue puisque son objectif principal ne correspondait pas à celui du champ d'évaluation.
- Une méta-analyse, issue d'un rapport d'évaluation d'agence sanitaire, ayant porté sur 12 études (60), a été exclue à cause de la langue (article en allemand, seul le résumé étant en anglais).
- Une méta-analyse récente (61) a été exclue parce que son objectif principal était de déterminer le seuil de FFR et non les indications de FFR.
- Une autre méta-analyse récente (62) a été exclue pour deux raisons : son objectif principal n'était pas de comparer le devenir clinique des patients soumis à une stratégie avec mesure de FFR *versus* une stratégie basée seulement sur le résultat de coronarographie ; la comparaison portait entre les patients ayant eu une angioplastie et ceux n'en ayant pas eu, d'après le résultat de FFR (mesure faite chez tous les patients). De plus, cette méta-analyse a inclus quatre essais publiés avant 2004.
- Une méta-analyse récente s'intéressant aux sténoses du tronc de la coronaire gauche ambiguës à la coronarographie (63) a été exclue parce que son objectif principal était de comparer deux modalités thérapeutiques (traitement médical ou revascularisation) en fonction du résultat de FFR et non de comparer une stratégie avec FFR *versus* sans FFR.

Revue systématique : une exclue

La revue systématique américaine de *Blue Cross* n'a pas été sélectionnée parce qu'elle a inclus des études observationnelles publiées avant 2004 (50).

Essais cliniques d'efficacité : cinq exclus

L'essai DEFER (6), l'essai FAME II (23) et la suite de FAME II (64) n'ont pas été sélectionnés, pour plusieurs motifs : randomisation partielle, objectif principal et comparateur différents de celui

du champ d'évaluation de cet argumentaire. Ces essais sont présentés en Annexe 10 pour information.

L'essai DEFER (6) a eu pour objectif d'évaluer si une angioplastie avec stent nu est justifiée pour une sténose intermédiaire considérée comme non ischémiant d'après le résultat de FFR (FFR $\geq 0,75$). Pour cet objectif, les événements cardiaques graves ont été comparés après une angioplastie avec pose de stent nu *versus* traitement médical, pour des patients ayant une sténose avec FFR $\geq 0,75$. La mesure de FFR était faite avant randomisation chez tous les patients ayant une sténose monotronculaire intermédiaire ($> 50\%$ à la coronarographie) sans preuve d'ischémie réversible lors de tests non invasifs dans les deux mois précédents.

L'essai FAME II (23) et son suivi à deux ans (64) ont eu pour objectif principal de déterminer si une angioplastie par stent actif, effectuée pour une sténose ischémiant d'après le résultat de FFR (FFR $\leq 0,80$), est supérieure au traitement médical seul. Pour cet objectif, les événements cardiaques graves ont été comparés après une angioplastie avec pose de stent actif *versus* traitement médical, pour des patients ayant une ou des sténoses avec FFR $\leq 0,80$. La mesure de FFR était faite avant randomisation pour toute sténose mono ou bi ou tritronculaire (excepté dans le tronc de la coronaire gauche).

L'essai randomisé en infarctus STEMI de Dambrink *et al.* (47) et l'étude de suivi à trois ans (48) ont été exclus, parce qu'après la coronarographie initiale pour traiter la lésion responsable de l'infarctus, les deux groupes comparés n'étaient pas un groupe avec seconde coronarographie et FFR *versus* un groupe avec seconde coronarographie sans FFR. En effet, la comparaison a porté entre un groupe avec seconde coronarographie et FFR *versus* un groupe soumis au traitement standard (traitement conservateur) ; ce dernier pouvait comporter une coronarographie sans FFR selon l'évolution clinique de ces patients.

Annexe 4. Grille AGREE II

| | | ITEM |
|-------------------------------------|----|--|
| Champ & objectifs | 1 | Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement |
| | 2 | La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement |
| | 3 | La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement |
| | | score (%) |
| Participation des groupes concernés | 4 | Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés |
| | 5 | Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées |
| | 6 | Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis |
| | | score (%) |
| Rigueur d'élaboration | 7 | Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques |
| | 8 | Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits |
| | 9 | Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies |
| | 10 | Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites |
| | 11 | Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations |
| | 12 | Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent |
| | 13 | La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication |
| | 14 | Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite |
| | | score (%) |
| Clarté & présentation | 15 | Les recommandations sont précises et sans ambiguïté |
| | 16 | Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées |
| | 17 | Les recommandations clés sont facilement identifiables |
| | | score (%) |
| Applicabilité | 18 | La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles |
| | 19 | La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique |
| | 20 | Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées |
| | 21 | La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification |
| | | score (%) |
| Indépendance éditoriale | 22 | Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC |
| | 23 | Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés |
| | | score (%) |
| Evaluation générale | | Qualité générale de la recommandation |
| | | Recommandation de l'utilisation |

The AGREE Next Steps Research Consortium. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille Agree II). London: The AGREE Research Trust; 2009. <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations/>

Annexe 5. Qualité méthodologique globale des recommandations des sociétés savantes et des rapports d'évaluation technologique (critères inspirés de la grille AGREE II)

Tableau 8. Analyse des recommandations des sociétés savantes selon la grille AGREE II

| Recommandations | | Principalement ciblée sur FFR | ITEMS et scores | | | | | | Évaluation générale |
|---------------------|-------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|---------------|-------------------------|---|
| Publication | Pays Année | | Champ et objectifs | Participation des groupes concernés | Rigueur d'élaboration | Clarté et présentation | Applicabilité | Indépendance éditoriale | |
| ACCF, 2012 (10) | USA 2012 | non | 61 % | 39 % | 42 % | 89 % | 42 % | 92 % | Q1 4 Q2 oui |
| ACP, 2012 (11) | USA 2012 | non | 100 % | 61 % | 42 % | 72 % | 4 % | 8 % | Q1 4 Q2 oui avec modifications de forme |
| ESC, 2013 (7) | Europe 2013 | non | 94 % | 50 % | 60 % | 94 % | 38 % | 83 % | Q1 6 Q2 oui avec modifications de présentation |
| ACC, 2014 (27) | USA 2014 | non | 72 % | 29 % | 71 % | 44 % | 17 % | 66 % | Q1 4 Q2 oui avec modifications de présentation |
| ESC-EACTS, 2014 (8) | Europe 2014 | non | 94 % | 56 % | 56 % | 83 % | 33 % | 83 % | Q1 5 Q2 oui avec modifications de présentation |

Tableau 9. Analyse des rapports d'évaluation des agences sanitaires selon la grille AGREE II

| Recommandations | | Ciblée sur FFR | ITEMS et scores | | | | | | Évaluation générale |
|-----------------|-------------------|----------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|---------------|-------------------------|--|
| Publication | Pays Année | | Champ et objectifs | Participation des groupes concernés | Rigueur d'élaboration | Clarté et présentation | Applicabilité | Indépendance éditoriale | |
| AHRQ, 2013 (13) | USA 2013 | oui | 94 % | 67 % | 83 % | 67 % | 50 % | 25 % | Q1 5 Q2 oui |
| NICE, 2014 (12) | Royaume -Uni 2014 | oui | 33 % | 28 % | 31 % | 28 % | 42 % | 17 % | Q1 5 Q2 oui mais pour NICE, ce n'est pas une recommandation (« <i>guidance</i> ») mais un « <i>innovation briefing</i> ». |

Annexe 6. Conflits d'intérêts des experts ayant contribué aux recommandations

Tableau 10. Conflits d'intérêts des experts ayant contribué aux recommandations au sujet de la FFR, parmi les sociétés savantes

| Recommandations des sociétés savantes | Pays Année | Conflits d'intérêts | | |
|---------------------------------------|---------------|--|-----|---------------|
| | | oui | non | non renseigné |
| ACCF, 2012 (10) | USA 2012 | <i>St Jude Medical</i> Deux membres sont consultants pour <i>St Jude Medical</i> | | |
| ACP, 2012 (11) | USA 2012 | | | Non renseigné |
| ESC, 2013 (7) | Europe 2013 | <i>St Jude Medical</i> Paiement personnel de deux participants et un membre du comité de rédaction. Brevet d'un participant. Crédits de recherche à cinq membres du comité de rédaction dont deux sont aussi relecteurs. Paiement de l'institution pour un membre du comité qui est aussi relecteur. | | |
| ACC, 2014 (27) | USA 2014 | <i>Volcano</i> Un membre rémunéré pour recherche personnelle. | | |
| ESC-EACTS, 2014 (8) | Europe 2014 | <i>St Jude Medical</i> Paiement personnel de quatre experts et de deux experts membres du comité de rédaction. Crédits de recherche à deux experts et quatre experts membres du comité de rédaction. Paiement de l'institution pour un expert et un expert membre du comité de rédaction. | | |

Conflits d'intérêts des experts ayant contribué aux recommandations au sujet de la FFR, dans les rapports des agences sanitaires

Conflits d'intérêts non renseignés pour les rapports suivants :

- AHRQ (13) ; USA, 2013 ;
- NICE (12) ; Royaume-Uni, 2014.

Annexe 7. Gradation des recommandations des sociétés savantes et des conclusions des rapports d'évaluation des agences sanitaires

Sociétés savantes

ESC *European Society of Cardiology* (Europe)

Tableau 11. Classes de recommandations selon l'ESC, 2013 (7)

| Classes de recommandations | Définitions | Vocabulaire suggéré |
|----------------------------|--|--------------------------|
| Classe I | Évidence et/ou accord général qu'un traitement ou une procédure est bénéfique, utile, efficace. | Est recommandé / indiqué |
| Classe II | Preuves contradictoires et/ou divergence d'opinion sur l'utilité/l'efficacité d'un traitement ou procédure. | |
| Classe IIa | Le poids de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité. | Doit être considéré |
| Classe IIb | l'utilité/efficacité est moins bien établie par l'évidence/opinion. | Peut être considéré |
| Classe III | Évidence ou accord général que le traitement ou la procédure n'est pas utile/efficace et dans quelques cas peut être nuisible. | N'est pas recommandé |

Tableau 12. Niveaux de preuve selon l'ESC, 2013 (7)

| Niveau de preuve | |
|--------------------|--|
| Niveau de preuve A | Résultats provenant de plusieurs essais randomisés ou de méta-analyses. |
| Niveau de preuve B | Résultats provenant d'un seul essai randomisé ou de grandes études non randomisées. |
| Niveau de preuve C | Consensus d'opinions d'experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres. |

ESC et EATS *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* : même mode de gradation que l'ESC.

ACCF *American College of Cardiology Foundation* (9)

Les scores finaux reflètent le score médian obtenu à partir de plusieurs membres :

- approprié : score médian de 7 à 9 ;
- incertain : score médian de 4 à 6 ;
- inapproprié : score médian de 1 à 3.

ACP *American College of Physicians* (USA) et **AHA** *American Heart Association* : cf. tableau comparatif ci-dessous.

Tableau 13. Comparaison du système de gradation de deux sociétés savantes américaines ACP et AHA (11, 26)

| Système de gradation de l'ACP | | | Système de l'AHA | | |
|---|-------------------------------------|-----------------|------------------|-----------|------------------------------|
| Description | Grade pour ou contre l'intervention | | Grade | Classe | |
| | Recommandation | Evidence | | Pour | Contre |
| Les bénéfiques dépassent clairement les risques et contraintes ou <i>vice versa</i> | Forte | Haute qualité | A | I | III |
| | Forte | Qualité modérée | B | I | III |
| | Forte | Faible qualité | C | I | III |
| Les bénéfiques s'équilibrent de près avec les risques et contraintes | Faible | Haute qualité | A | Ila, I Ib | Pas de gradation équivalente |
| | Faible | Qualité modérée | B | Ila, I Ib | Pas de gradation équivalente |
| | Faible | Faible qualité | C | Ila, I Ib | Pas de gradation équivalente |

Agences sanitaires

AHRQ (13)

Risque de biais pour chaque étude : trois risques possibles

- risque élevé ;
- risque moyen ;
- risque faible.

Le risque de biais est évalué selon l'outil de risque de biais de Cochrane.

Niveau de preuve : quatre niveaux de preuves définis

- **Niveau de preuve élevé** : il y a une confiance élevée que la preuve reflète le vrai effet. Il est très improbable qu'une recherche ultérieure change la confiance dans l'estimation de l'effet.
- **Niveau de preuve moyen** : il y a une confiance modérée que la preuve reflète le vrai effet. Une recherche ultérieure peut changer la confiance dans l'estimation de l'effet et peut changer l'estimation. Peu de discordance existe entre les études.
- **Niveau de preuve faible** : il y a une confiance faible que la preuve reflète le vrai effet. Il est très probable qu'une recherche ultérieure puisse changer la confiance dans l'estimation de l'effet et changer l'estimation. Les études sous-jacentes peuvent rapporter des résultats contradictoires.
- **Niveau de preuve insuffisant** : soit la preuve n'est pas disponible, soit elle ne permet pas une conclusion.

NICE (12) :

Pas de gradation, pas de « guidelines » mais résumés des résultats principaux présentés comme points clés dans le résumé, en indiquant pour chaque point clé le nombre d'études et le type d'études.

Annexe 8. Critique méthodologique des deux méta-analyses identifiées par le processus de sélection de la littérature

Méta-analyse de Zhang *et al.* publiée en 2014

Cette méta-analyse (36) a étudié le devenir clinique des patients à au moins un an de suivi, dans des essais randomisés ou observationnels, comparant directement une stratégie d'angioplastie avec stent actif guidée par mesure de FFR *versus* une angioplastie avec stent actif en fonction des résultats de la coronarographie seule.

Cette méta-analyse présente plusieurs biais :

- absence de renseignement sur le nombre d'essais trouvés mais non sélectionnés (*flow-chart* absent) ;
- absence d'information sur le nombre de lecteurs des résumés et des essais sélectionnés ;
- inclusion d'un essai partiellement randomisé (DEFER) (6) dont l'objectif principal est différent de celui annoncé par les auteurs de la méta-analyse ;
- inclusion de plusieurs essais non randomisés (trois essais observationnels rétrospectifs et deux essais observationnels prospectifs) ne permettant pas d'apporter de conclusions de confiance ;
- inclusion de trois essais ciblant une population particulière (un essai randomisé portant sur des patients en phase aigüe d'infarctus NSTEMI, un essai rétrospectif concernant des patients avec atteinte des petits vaisseaux, un essai prospectif observationnel en cas de sténose sur des pontages coronariens) ;
- études hétérogènes par le nombre de patients inclus (de 137 à 7 358) et la durée de suivi (de 12 à 84 mois) ; indice d'hétérogénéité I² élevé supérieur à 50 % (76 %) pour le critère principal dans l'ensemble des études et proche de 50 % pour les études de suivi à 12 mois (I² = 45 %) et celles de suivi compris entre 24 et 48 mois (I² = 49 %) ;
- absence d'information sur le pourcentage de perdus de vue dans chaque essai inclus ;
- méthodes statistiques non décrites, tests statistiques multiples par sous-groupes (de durée de suivi, de type d'essai) portant sur des critères liés (critère composite global puis ses composantes individuelles) sans précision de la maîtrise du risque statistique de type I.

Du fait de ces biais cumulés, les résultats globaux de cette méta-analyse n'ont qu'une valeur exploratoire. Ils orientent en faveur d'une diminution de la survenue des événements cardiaques graves, de la mortalité toute cause et de la revascularisation répétée, en cas d'angioplastie par stent actif guidée par mesure de la FFR *versus* celle non guidée par FFR, sur un suivi final variable (de 12 à 84 mois). Les analyses stratifiées par durée de suivi n'ont pas montré de différence de mortalité toute cause entre les deux stratégies à 12 mois de suivi et à 24-48 mois de suivi.

Méta-analyse de Zhang *et al.* publiée en 2015

Cette méta-analyse (37) agrège des études issues du même pays (Chine) que la précédente, mais pas des mêmes villes, ni des mêmes équipes. Elle a pour objectif principal de comparer la survenue d'événements cardiaques graves ou d'événements graves cardiaques et cérébro-vasculaires, dans des essais, prospectifs ou rétrospectifs, comparant des patients ayant eu une angioplastie guidée par mesure de FFR *versus* une angioplastie effectuée en fonction des résultats de la coronarographie seule, en coronaropathie stable.

Cette méta-analyse présente plusieurs biais :

- biais de publication (pas de recherche bibliographique en langue non anglaise, pas de recherche des études non publiées) ;
- choix du critère principal de jugement discutable (les accidents vasculaires cérébraux n'étant pas tous attribuables à une coronaropathie) et non justifié par les auteurs ;
- non respect des critères d'inclusion en ce qui concerne le critère principal de jugement (inclusion d'un registre de 39 857 patients (54) renseignant sur les événements cardiaques graves à

un an de suivi évalués comme critères secondaires de jugement, mais non prise en compte de cette étude dans les calculs de la méta-analyse portant sur le critère principal et chaque type d'évènement cardiaque grave) ;

- non respect des critères d'inclusions concernant l'angor stable (deux études acceptant d'inclure des patients avec angor instable sauf infarctus et quatre études acceptant d'inclure des patients avec infarctus NSTEMI) ;
- inclusion d'un seul essai randomisé (suivi de FAME I à deux ans) (38) de 1 005 patients et prépondérance numérique des essais non randomisés (357 patients provenant de deux études prospectives non randomisées et 8 298 patients provenant de trois études ne permettant pas d'apporter de conclusions de confiance) ;
- plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (notamment hypertension artérielle et tabagisme) intervenant sur les évènements du critère principal trouvés significativement différents entre les deux groupes de patients ;
- inclusion de trois essais ciblant une population particulière (un essai prospectif observationnel en cas de sténose sur des lésions de bifurcation avec occlusion des branches latérales après angioplastie par stent, une étude rétrospective concernant des patients avec atteinte des petits vaisseaux, une étude rétrospective concernant des patients avec sténoses sur pontages coronariens) ;
- études hétérogènes par le nombre de patients inclus (de 137 à 39 857 par étude), le type de stents utilisés (nus ou actifs), le contexte clinique (angor stable ou instable, sténose coronaire jamais traitée ou survenant après pontage ou angioplastie) et la durée de suivi (de 9 à 50,9 mois) ; indice d'hétérogénéité I² élevé pour le critère principal dans l'ensemble des études (55 %) et dans les études rétrospectives (I² = 71 %) et indice assez élevé proche de 50 % dans les études prospectives (I² = 49 %) ;
- absence d'information sur le pourcentage de perdus de vue dans chaque essai inclus ;
- multiplication des analyses statistiques par sous-groupe et par critères secondaires (issus du critère principal) sans contrôle statistique du risque α .

Les résultats globaux présentés par les auteurs annoncent un nombre élevé de patients (49 517) mais les calculs ayant exclus le registre panlondonien (54), ainsi que les résultats des odds-ratios globaux ne portent que sur 9 660 patients.

Du fait de ces multiples biais, les résultats de cette méta-analyse n'ont qu'une valeur exploratoire. Ils orientent en faveur d'une diminution de la survenue des évènements cardiaques graves ou cardiaques et cérébrovasculaires graves, en prenant en compte six des sept études incluses ; ce résultat se retrouve dans le sous-groupe des trois études rétrospectives mais pas dans celui des trois études prospectives. Dans ce dernier sous-groupe, la revascularisation par nouvelle angioplastie ne diffère pas entre les patients du groupe angioplastie guidée par FFR et ceux du groupe angioplastie selon les résultats de coronarographie. La mortalité totale ne diffère pas significativement entre les deux groupes en regroupant deux études prospectives seulement (la troisième n'étant pas assez informative). Par contre, la survenue d'infarctus myocardique est plus faible dans le groupe angioplastie guidée par FFR en regroupant deux études prospectives.

Annexe 9. Essai randomisé en infarctus STEMI

Présentation de l'essai

Un essai randomisé monocentrique néerlandais (47) et son étude de suivi (48) ont inclus des patients ayant eu une angioplastie pour infarctus STEMI et ont évalué l'utilité d'une éventuelle revascularisation complète de toutes les artères sténosées dans un second temps, après l'angioplastie initiale. Une stratégie dite de « traitement invasif » avec mesure de FFR lors d'une seconde coronarographie, effectuée en hospitalisation avant sortie du patient, dans les trois semaines après l'infarctus initial, a été comparée à une stratégie dite « traitement conservateur » sans deuxième coronarographie, ni mesure de FFR. Dans le groupe « traitement invasif », une resténose de l'artère responsable de l'infarctus et toute sténose $\geq 50\%$ à la seconde coronarographie avec FFR $< 0,75$ étaient traitées par angioplastie avec stent nu ou actif.

Cet essai (avec suivi de six mois) et celui de suivi à trois ans sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Présentation d'un essai randomisé monocentrique et de son suivi à trois ans au sujet de la mesure de FFR pendant une coronarographie après infarctus STEMI

| | Dambrink <i>et al.</i> , 2010 (47) | Ghani <i>et al.</i> , 2012 (48) |
|---|--|---|
| Année de publication | 2010 | 2012 |
| Pays | Pays-Bas | |
| Nombre de centres | Un centre de référence | |
| Type d'essai | Randomisé | |
| Objectif principal | Évaluer si une revascularisation précoce et complète après angioplastie initiale pour infarctus STEMI améliore la fonction ventriculaire gauche et diminue la survenue des événements cardiaques graves, en comparaison avec une stratégie thérapeutique conservatrice, à six mois de suivi | Suite de l'essai précédent mais objectif principal différent : comparer le devenir clinique entre les deux groupes à trois ans de suivi |
| Population cible | Patients avec atteinte coronaire pluritronculaire ayant subi avec succès une angioplastie pour infarctus STEMI | |
| Tests fonctionnels d'ischémie | Non mentionnés | |
| Calcul du nombre minimal de patients à inclure | Oui selon le critère principal pour observer une différence de $FE_{VG} > 5\%$ entre les deux groupes : inclure au moins 300 patients en tenant compte des perdus de vue (10 % prévus) et des lésions ischémiantes d'après la mesure de FFR (50 % des lésions prévues parmi celles avec sténose $> 50\%$ à la coronarographie) | Pas de calcul pour le critère des événements cardiaques majeurs à trois ans |
| Patients inclus Nombre total Dont patients randomisés | 121 inclus et randomisés en proportion 2/1 : 80 dans le groupe traitement invasif 41 dans le groupe traitement conservateur | |
| Randomisation | Faite en proportion 2/1 | |

| | Dambrink et al., 2010 (47) | Ghani et al., 2012 (48) |
|--|--|---|
| Résumé du protocole | <p>Dans le groupe traitement invasif, avant sortie du patient, et moins de trois semaines après l'infarctus initial, 2^{ème} coronarographie et mesure de FFR pour les sténoses $\geq 50\%$ et dans l'artère responsable de l'infarctus initial (en cas de resténose), angioplastie des lésions avec FFR $< 0,75$.</p> <p>Dans le groupe traitement conservateur, pas de 2^{ème} coronarographie, ni de mesure de FFR.</p> <p>Dans les deux groupes, mesure de FE_{VG} par ventriculographie isotopique et échocardiographie de J3 à J5 puis à six mois</p> | <p>Dans le groupe traitement invasif, avant sortie du patient, et moins de trois semaines après l'infarctus initial, 2^{ème} coronarographie et mesure de FFR pour les sténoses $\geq 50\%$ et dans l'artère responsable de l'infarctus initial (en cas de resténose), angioplastie des lésions avec FFR $< 0,75$.</p> <p>Dans le groupe traitement conservateur, pas de 2^{ème} coronarographie, ni de mesure de FFR.</p> <p>Suivi clinique à trois ans</p> |
| Durée prévue de suivi | Six mois | Trois ans |
| Critère principal de jugement | FE _{VG} à six mois, mesurée par ventriculographie isotopique | Évènements cardiaques majeurs |
| Définition des évènements cardiaques majeurs | Décès + nouvel infarctus myocardique non mortel +nouvelle revascularisation non planifiée Appartiennent aux critères secondaires | Décès + nouvel infarctus myocardique non mortel +nouvelles revascularisations |
| Critères secondaires | <ol style="list-style-type: none"> 1. Changement de FE_{VG} (entre le début et six mois de suivi) 2. Mesures en échocardiographie à six mois : score de motilité pariétale, volume ventriculaire gauche télésystolique, volume ventriculaire gauche télédiastolique, FE_{VG} 3. Évènements cardiaques majeurs | Composantes séparées des évènements cardiaques majeurs |
| Évènements cardiaques majeurs évalués de façon aveugle | Mode d'évaluation non renseigné | Mode d'évaluation non renseigné : consultations systématiques ? dossiers hospitaliers ? appels téléphoniques ? |
| Analyse en ITT | Oui | |

FE_{VG} : fraction d'éjection du ventricule gauche ; ITT : intention de traiter.

Limites méthodologiques

Le critère principal de jugement (modification de FE_{VG}) choisi dans l'étude à six mois de suivi est paraclinique, moins pertinent cliniquement que la survenue d'évènements cardiaques majeurs (critère principal dans l'étude de suivi à trois ans).

Pour le critère principal de l'étude à six mois de suivi, l'effectif inclus (121 patients) est très inférieur à celui calculé (au moins 300 patients en prévoyant 10 % de perdus de vue) ; l'étude manque donc de puissance.

La ventriculographie isotopique irradie les patients et aurait pu être remplacée par l'échocardiographie, examen non irradiant pour mesurer la FE_{VG} en critère principal. Certes, cet examen a été effectué dans l'étude, mais les paramètres mesurés à l'échocardiographie, y compris la FE_{VG}, interviennent en critères secondaires. Certes, l'échocardiographie est opérateur-dépendante ; toutefois, la précision des mesures échocardiographiques peut être améliorée en choisissant un opérateur expérimenté. A noter que l'étude ne prévoit pas une comparaison des résultats de FE_{VG} mesurés par ventriculographie isotopique *versus* ceux mesurés par échocardiographie.

Pour le critère principal à trois ans de suivi, il n'y a pas eu de calcul du nombre minimal de sujets à inclure.

Résultats

Le critère principal de jugement à six mois de suivi n'a pas pu être évalué chez 26 % des patients (31/121) parce que la ventriculographie isotopique n'a pas été effectuée. Les auteurs reconnaissent un manque de puissance pour comparer le critère principal de jugement (FE_{VG} mesurée par ventriculographie isotopique) à six mois de suivi, en raison d'une part d'une inclusion lente et insuffisante, et d'autre part d'un grand nombre de patients suivis cliniquement mais n'ayant pas eu de ventriculographie isotopique à six mois. Même en prenant FE_{VG} mesurée par échocardiographie à six mois, il y a beaucoup de patients (23 %) non évaluables pour ce critère.

A trois ans de suivi, il y a eu peu de perdus de vue pour le suivi clinique (un patient perdu de vue + un patient ayant retiré son consentement parmi 121 patients inclus), de sorte que le critère principal (survenue des événements cardiaques majeurs) a pu être évalué chez 98 % des patients inclus. Il n'a pas été observé de différence significative pour ce critère composite à trois ans. Par contre, certaines composantes individuelles de ce critère diffèrent entre les deux stratégies : dans le groupe traitement invasif, il y a eu davantage de nouvel infarctus myocardique, de pontage et de nouvelle angioplastie de l'artère responsable de l'infarctus initial et moins de revascularisation par angioplastie des autres artères, en comparaison avec le groupe traitement conservateur.

Les auteurs effectuent ensuite une comparaison d'un critère hybride (mortalité toutes causes et/ou nouvel infarctus myocardique) non prévue dans le protocole initial. Le résultat (en défaveur du traitement invasif) n'a donc qu'une valeur d'orientation.

Annexe 10. Essais DEFER et FAME II

Dans l'essai multicentrique DEFER, l'objectif principal n'était pas d'évaluer directement l'utilité de la mesure de FFR *versus* une coronarographie sans FFR. La mesure de FFR étant considérée utile avec un seuil de 0,75, l'objectif principal a été d'évaluer si une angioplastie avec pose de stent nu est justifiée en cas de sténose monotronculaire intermédiaire ($> 50\%$ à la coronarographie) et non ischémiant d'après le résultat de FFR ($\text{FFR} \geq 0,75$), en situation d'angor stable. La randomisation en deux groupes intervient après la mesure de FFR et concerne seulement les patients avec $\text{FFR} \geq 0,75$. Deux traitements sont comparés chez ces patients : angioplastie avec pose de stent nu *versus* traitement médical seul.

Dans l'essai multicentrique DEFER, l'objectif principal n'était pas d'évaluer directement l'utilité de la mesure de FFR *versus* une coronarographie sans FFR. La mesure de FFR étant considérée utile avec un seuil de 0,80, l'objectif principal a été de comparer un traitement (angioplastie par stent actif + traitement médical optimal *versus* traitement médical optimal) chez des patients asymptomatiques ou en angor stable, avec sténose mono ou pluritronculaire (sauf celle du tronc de la coronaire gauche) chez les patients avec une ou plusieurs sténoses ischémiantes d'après le résultat de FFR ($\text{FFR} \leq 0,80$). Comme dans l'étude DEFER, la randomisation intervient après mesure de FFR mais elle concerne les patients avec sténose(s) ischémiant(e)s d'après le résultat de FFR.

Tableau 15. Présentation des essais DEFER, FAME II et de l'essai de suivi à deux ans pour FAME II

| Nom de l'essai | DEFER | FAME II | FAME II suite |
|----------------------|---|---|--|
| Année de publication | 2007* | 2012 | 2014 |
| Référence | Pijls <i>et al.</i> , 2007 (6) | De Bruyne <i>et al.</i> , 2012, 2014 (23, 64) | |
| Pays | En Europe : Allemagne, Belgique, Espagne, Pays-Bas, Suède. En Asie : Corée, Japon. | En Europe : Allemagne, Belgique, Danemark, France, Hongrie, Pays-Bas, République Tchèque, Royaume-Uni, Serbie, Suède, Suisse. En Amérique : USA. | |
| Nombre de centres | 14 | 28 | |
| Type d'essai | Partiellement randomisé multicentrique. | Partiellement randomisé multicentrique. | |
| Objectif principal | Evaluer si une angioplastie avec pose de stent nu est justifiée en cas de sténose monotronculaire intermédiaire estimée non ischémiant d'après le résultat de FFR ($\text{FFR} \geq 0,75$). | Déterminer si l'angioplastie par stent actif guidée par le résultat de FFR et associée à un traitement médical optimal est supérieure au traitement médical optimal seul, en terme de pronostic (survenue d'évènements cardiaques graves), en cas de coronaropathie stable avec sténose ischémiant d'après le résultat de FFR ($\text{FFR} \leq 0,80$). | Même objectif mais suivi clinique prolongé jusqu'à deux ans. |
| Population cible | Angor stable, sténose monotronculaire $> 50\%$ de diamètre. | Angor stable ou patients asymptomatiques, sténose mono ou bi ou tritronculaire (sauf tronc de la coronaire gauche). | |

| Nom de l'essai | DEFER | FAME II | FAME II suite |
|---|---|--|--|
| Tests fonctionnels d'ischémie | Non faits ou non concluants ou négatifs dans les deux mois précédents. | Non renseignés sauf dans une sous-étude avec scintigraphie myocardique. | |
| Calcul du nombre minimal de patients à inclure | Non effectué. | Oui en prévoyant une réduction relative des événements cardiaques majeurs de 30 % à deux ans dans le groupe randomisé PCI <i>versus</i> le groupe randomisé traitement médical seul. Nombre à inclure : 816 patients par groupe randomisé. | |
| Patients inclus Nombre total Dont patients randomisés | 325 181 | 1 220, recrutement arrêté après analyse intermédiaire. 888 | 1 220 888 |
| Randomisation | Oui mais méthode non renseignée. | Oui, stratifiée par centre, taille des blocs de randomisation. | |
| Patients suivis | 98 % | Pour les patients randomisés, à un an : 90 suivis/888 = 10,1 %. Pour les patients du registre, à un an : 13 suivis/332 = 3,9 %. | Pour les patients randomisés, à deux ans : 575 suivis (561 en vie et 15 décès)/888 = 64,71 %. Pour les patients du registre, NR à deux ans. |
| Résumé du protocole | Mesure de FFR, avant randomisation, pour toute sténose monotronculaire intermédiaire > 50 % à la coronarographie, sans preuve d'ischémie réversible lors de tests non invasifs dans les deux mois précédents. Si FFR < 0,75, angioplastie avec stent nu, groupe de référence. Si FFR ≥ 0,75, randomisation en deux groupes : angioplastie avec stent nu (groupe performance) <i>versus</i> traitement médical seul (groupe traitement médical avec PCI différée). | Mesure de FFR, avant randomisation, pour toute sténose. Si FFR ≤ 0,80. Randomisation en deux groupes : angioplastie par stent actif et traitement médical optimal <i>versus</i> traitement médical optimal seul. Si FFR > 0,80 ; traitement médical, suivi clinique dans un registre. | |
| Durée de suivi | Cinq ans | Cinq ans prévus, moins d'un an en réalité. | Deux ans |
| Critère principal de jugement | Absence d'événements cardiaques majeurs pendant deux ans de suivi. | Survenue d'événements cardiaques majeurs pendant deux ans de suivi. | |
| Définition des événements cardiaques majeurs | Décès de toute cause + infarctus myocardique + pontage coronarien + angioplastie coronaire. | Décès de toute cause + infarctus myocardique + revascularisation coronaire urgente. | |
| Critères secondaires | Absence d'événements cardiaques majeurs pendant cinq ans de suivi. Absence d'angor. Consommation de médicaments anti-angoreux. | Composantes individuelles du critère primaire. Décès d'origine cardiaque. Revascularisation coronaire non urgente. Classe** d'angor Evénements indésirables graves. | |

| Nom de l'essai | DEFER | FAME II | FAME II suite |
|-------------------------------------|---|--|---------------|
| Evènements évalués de façon aveugle | Aveugle non renseigné ; évènements passés en revue par un comité indépendant. | Evènements adjudiqués par un comité indépendant non informé du traitement. | |
| Analyse en ITT | Oui | Oui | |

*Dans l'étude DEFER, les patients ont été inclus entre juin 1997 et décembre 1998, donc dix ans avant la publication, puis ils ont été suivis cliniquement cinq ans ; ** La classification fonctionnelle de l'angor est celle proposée par la Société canadienne de cardiologie et comporte quatre classes.

Les principales limites méthodologiques de l'étude DEFER sont l'absence de calcul du nombre minimal de patients à inclure et l'absence de renseignement sur la méthode de randomisation.

La principale limite méthodologique de l'étude FAME II consiste en l'absence de règles précises pour interrompre prématurément l'essai en fonction des réunions du comité indépendant de la sécurité. L'essai, commencé le 15 mai 2010, a été arrêté le 15 janvier 2012 selon la recommandation de ce comité à cause d'une différence significative de survenue du critère principal entre les deux groupes. Le nombre de sujets inclus s'est donc avéré inférieur au nombre théorique calculé (pour motif éthique à cause d'une perte de chance du groupe traité médicalement).

Tableau 16. Résultats des essais DEFER, FAME II et de l'essai de suivi à deux ans pour FAME II

| Nom de l'essai | DEFER | FAME II | FAME II suite |
|--|---|---|---|
| Année de publication | 2007 | 2012 | 2014 |
| Référence | Pijls <i>et al.</i> , 2007 (6) | De Bruyne <i>et al.</i> , 2012, 2014 (23, 64) | |
| Durée de suivi réelle | Cinq ans pour 97 % des patients | <p><i>Suivi moyen \pm SD en jours</i> <i>Non renseigné pour l'ensemble des patients</i> Groupe randomisé PCI : 213 \pm 128 j Groupe randomisé traitement médical : 214 \pm 127 j Registre : 206 \pm 119 j Nombre de patients suivis à un an :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 suivis/888 randomisés = 10,1 % ; • 13 suivis/332 patients du registre = 3,9 %. | <p><i>Suivi moyen \pm SD en jours</i> <i>Non renseigné pour l'ensemble des patients</i> Groupe randomisé PCI : 349 suivis à deux ans dont 6 décédés/447 = 78 % suivis Groupe randomisé traitement médical : 226 suivis dont 8 décédés/441 = 51 % suivis Registre : nombre de patients suivis à deux ans NR</p> |
| Critère principal de jugement : évènements cardiaques majeurs par groupe | <p><i>Survie sans évènement cardiaque majeur à deux ans</i> Groupe de référence : 74 % Groupe performance : 83 % Groupe traitement médical : 88 %</p> | <p>Groupe randomisé PCI : 4,3 % (S versus groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,32, IC = [0,06-0,30], p < 0,001 ; NS versus registre, hazard ratio = 1,29, IC = [0,49-3,39], p = 0,61) Groupe randomisé traitement médical : 12,7 % (S versus registre hazard ratio = 4,32, IC = [1,75-10,70], p < 0,001) Registre : 3 %</p> | <p>Groupe randomisé PCI : 8,1 % (S versus groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,39, IC = [0,26-0,57], p < 0,001 ; NS versus registre, hazard ratio = 0,90, IC = [0,49-1,64], p = 0,72) Groupe randomisé traitement médical : 19,5 % (S versus registre hazard ratio = 2,34, IC = [1,35-4,05], p = 0,002) Registre : 9 %</p> |

| Nom de l'essai | DEFER | FAME II | FAME II suite |
|--|--|---|--|
| Evènements cardiaques majeurs totaux | 121/313 patients suivis à cinq ans = 38 % | 80/1 220 inclus = 6,5 % 80/103 suivis à un an = 77,7 % | 137/1 220 inclus = 11,2 % |
| Critères secondaires liés au critère primaire composite | | | |
| Evènements cardiaques majeurs pour une autre durée de suivi | Pendant cinq ans de suivi, survie sans évènement cardiaque majeur Groupe de référence : 63 % (NS <i>versus</i> groupe performance, p = 0,17 ; S <i>versus</i> les deux autres groupes ensemble, p = 0,03) Groupe performance : 73 % Groupe traitement médical : 79 % (NS <i>versus</i> groupe performance, p=0,52) | <u>Jusqu'à sept jours de suivi</u> Groupe randomisé PCI : 2 % (NS <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio=2,24, IC=[0,69-7,31], p=0,17) Groupe randomisé traitement médical : 0,9 % <u>De huit jours de suivi jusqu'au suivi maximal</u> Groupe randomisé PCI : 2,3 % (S <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio=0,17, IC=[0,09-0,35], p < 0,001) Groupe randomisé traitement médical : 12,1 % <u>A un mois et à six mois de suivi</u> , courbes de Kaplan-Meier fournies | <u>Courbes de Kaplan Meier fournies</u> |
| Composantes individuelles du critère primaire | A cinq ans | A moins d'un an en moyenne | A deux ans de suivi |
| Décès de toute cause | Groupe de référence : 8,3 % Groupe performance : 5,5 % Groupe traitement médical : 6, 6% | Groupe randomisé PCI : 0,2 % (S <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,33, IC = [0,03-3,17], p < 0,001) Groupe randomisé traitement médical : 0,7 % Registre : 0 % | Groupe randomisé PCI : 1,3 % (NS <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,74, IC = [0,26-2,14], p = 0,58) Groupe randomisé traitement médical : 1,8 % Registre : NR |
| Infarctus myocardique | Groupe de référence : 9 % Groupe performance : 6,7 % Groupe traitement médical : 0 % | Groupe randomisé PCI : 3,4 % (NS <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 1,05, IC = [0,51-2,19], p = 0,89) Groupe randomisé traitement médical : 3,2 % Registre : 3 % | Groupe randomisé PCI : 5,8 % (NS <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,85, IC = [0,50-1,45], p = 0,56) Groupe randomisé traitement médical : 6,8 % Registre : NR |
| Revascularisation coronaire | <i>Toute revascularisation coronaire</i> Groupe de référence : 29,9 % Groupe performance : 22 % Groupe traitement médical : 16,5 % | <i>Revascularisation coronaire urgente</i> Groupe randomisé PCI : 1,6 % (S <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,13, IC = [0,06-0,30], p < 0,001) Groupe randomisé traitement médical : 11,1 % Registre : 4 % | <i>Revascularisation coronaire urgente</i> Groupe randomisé PCI : 4 % (S <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,23, IC = [0,14-0,38], p < 0,001) Groupe randomisé traitement médical : 16,3 % Registre : NR |

| Nom de l'essai | DEFER | FAME II | FAME II suite |
|---|---|--|--|
| Critères n'entrant pas dans la composition du critère primaire composite | | | |
| Décès d'origine cardiaque | A cinq ans Groupe de référence : 6 % Groupe performance : 2,3 % Groupe traitement médical : 3,3 % | Groupe randomisé PCI : 0,2 % (NS <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,96, IC = [0,06-15,17], p = 0,98) Groupe randomisé traitement médical : 0,2 % Registre : 0 % | Groupe randomisé PCI : 0,7 % (NS <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,99, IC = [0,20-4,90], p = 0,998) Groupe randomisé traitement médical : 0,7 % Registre : NR |
| Revascularisation coronaire non urgente | Non renseignée | Groupe randomisé PCI : 1,6 % (S <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,17, IC = [0,08-0,39], p < 0,001) Groupe randomisé traitement médical : 8,6 % Registre : 1,2 % | Groupe randomisé PCI : 4 % (S <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical, hazard ratio = 0,13, IC = [0,08-0,22], p < 0,001) Groupe randomisé traitement médical : 26,5 % Registre : NR |
| Procédure de PCI Durée | Non renseignée | Non renseignée | |
| Consommation de produits de contraste | Non renseignée | Non renseignée | |
| Classe d'angor | Classes I, II, III et IV : indiquées au départ mais non renseignées à cinq ans. <u>Patients sans angor</u> <i>Au départ</i> Environ 10 % par groupe d'après la figure 3 de l'article. <i>A cinq ans</i> Groupe de référence : 72 % (S <i>versus</i> les deux autres groupes ensemble, p = 0,028) Groupe performance : 57 % Groupe traitement médical : 67 % | Classes I, II, III et IV : indiquées au départ, mais non renseignées à un mois, six mois, un an de suivi. <u>Patients asymptomatiques</u> <i>Au départ</i> Groupe randomisé PCI : 11,9 % Groupe randomisé traitement médical : 10,5 % Registre : 10,2 % ; NS entre les trois groupes <i>A un mois, six mois et un an de suivi</i> Non renseigné | Pour les classes, III, III et IV, davantage de réduction de classe dans le groupe randomisé PCI <i>versus</i> groupe randomisé traitement médical et <i>versus</i> registre |
| Consommation de médicaments anti-angoreux*à la fin du suivi | <i>A cinq ans, % de patients prenant au moins un antiangoreux</i> Groupe de référence : 45 % Groupe performance : 71 % Groupe traitement médical : 69 % NS entre les trois groupes | Non renseignée | A deux ans, 69 % des patients prennent encore une association d'aspirine, bêtabloquants et statines. |

Au total

L'essai DEFER, qui concernait des patients en angor stable avec sténose monotronculaire $\geq 50\%$ suivis cinq ans, a montré qu'en cas de lésion non ischémiant d'après le résultat de FFR $\geq 0,75$, une angioplastie par stent nu *versus* traitement médical seul avec angioplastie différée, n'aboutissait pas à une diminution de survenue des évènements cardiaques graves.

L'étude FAME II et son extension à deux ans de suivi, qui concernait des patients en angor stable ou asymptomatiques, avec sténose monotronculaire ou bitronculaire ou tritronculaire (sauf tronc de la coronaire gauche), a montré qu'en cas de lésion ischémiant d'après le résultat de FFR $\leq 0,80$, une angioplastie initiale par stent actif *versus* traitement médical seul, était associée à une diminution de survenue des évènements cardiaques graves. En examinant les composantes individuelles de ce critère principal, on s'aperçoit que la différence finale résulte d'une différence portant sur les revascularisations coronaires (plus fréquentes dans le groupe traitement médical) ; la mortalité toute cause et la survenue d'infarctus myocardiques ne diffèrent pas entre les deux groupes randomisés.

Annexe 11. Registre R3F

Le registre R3F est une étude observationnelle multicentrique française non randomisée (52) ayant deux objectifs principaux :

1°) évaluer si la mesure de FFR effectuée pendant une coronarographie diagnostique aboutit à reclasser les sténoses à revasculariser, en comparaison avec la stratégie prévue selon les résultats de la coronarographie ;

2°) évaluer la sécurité des conséquences de cette reclassification thérapeutique à un an de suivi clinique.

Le protocole et les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 17 et Tableau 18.

Tableau 17. Présentation du registre R3F

| Nom de l'essai | R3F |
|---|---|
| Année de publication | 2013 |
| Référence | Van Belle <i>et al.</i> , 2013 (52) |
| Pays | France (20 centres) |
| Type d'étude | Observationnelle prospective multicentrique non randomisée. |
| Objectifs principaux | <p>1°) évaluer si la mesure de FFR effectuée pendant une coronarographie diagnostique aboutit à une reclassification des lésions à revasculariser en comparaison avec la stratégie prévue avant mesure de FFR selon les résultats de la coronarographie seule ;</p> <p>2°) évaluer la sécurité de cette reclassification thérapeutique en comparant la survenue des événements cardiaques majeurs à un an :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'une part chez les patients pour lesquels la stratégie de revascularisation suivie selon des résultats de FFR divergeait de celle prévue selon les résultats de la coronarographie ; d'autre part chez les patients pour lesquels la stratégie de revascularisation était concordante entre les résultats de FFR et ceux de la coronarographie. |
| Population cible | Coronaropathie stable avec angor de classe I à IV, angor atypique, absence de douleur, et infarctus myocardiques récents avec ou sans susdépolarisation de ST, sténoses monotronculaires ou pluritronculaires dont au moins une sténose ambiguë de 35 % à 65 % sur une artère coronaire majeure. |
| Nombre total de patients inclus | 1 075 patients inclus consécutivement d'octobre 2008 à juin 2010 |
| Patients suivis | 1 075 |
| Tests fonctionnels d'ischémie avant coronarographie | Effectués chez 660 patients (61,4 %). |
| Résumé du protocole | Mesure de FFR sans limitation du nombre de vaisseaux à explorer ; seuil adopté : 0,80. Si FFR > 0,80, traitement médical seul, pas de revascularisation coronaire. Si FFR ≤ 0,80, revascularisation coronaire : angioplastie, pontage ou technique hybride (pontage + angioplastie) regroupée avec les cas de pontage. |
| Durée prévue de suivi | Un an |
| Critères principaux de jugement | <p>1°) Taux de reclassification thérapeutique ;</p> <p>2°) Survenue des événements cardiaques majeurs chez les patients reclassés <i>versus</i> les patients non reclassés.</p> |
| Définition des événements cardiaques majeurs | Décès, infarctus myocardique, revascularisation coronaire non planifiée. |
| Critères secondaires | <ul style="list-style-type: none"> Statut angineux à un mois, six mois et 12 mois de suivi chez les patients reclassés <i>versus</i> les patients non reclassés. Proportion et devenir des patients pour lesquels les résultats de FFR n'ont pas été pris en compte par le cardiologue dans la stratégie finale de revascularisation. Analyse perprotocole en comparant la survenue des événements cardiaques majeurs chez les patients reclassés, <i>versus</i> les patients non reclassés, après avoir exclus les patients pour lesquels la mesure de FFR n'a pas été prise en compte. |

| Nom de l'essai | R3F |
|----------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Recherche de facteurs prédictifs de revascularisation. Analyse de la prédiction par mesure de FFR considérée comme une variable continue. Analyse des facteurs prédictifs de changement de la stratégie de revascularisation. |

Tableau 18. Résultats du registre R3F

| Nom de l'essai | R3F |
|--|---|
| Année de publication | 2013 |
| Référence | Van Belle <i>et al.</i> , 2013 (52) |
| Durée de suivi réelle | Médiane 379 jours |
| Critères principaux de jugement | |
| Taux de reclassification thérapeutique | <p>43 % de patients reclassés</p> <p>Traitement prévu avant FFR → reclassement après FFR</p> <p>Traitement médical 55 % des patients → 33 % 26 % en angioplastie avec stent</p> <p>et</p> <p>Angioplastie avec stent 38 % des patients 7 % en pontage → 56 % 26 % en traitement médical et 8 % en pontage</p> <p>Pontage 7 % des patient → 51 % 38 % en traitement médical et 13 % en angioplastie avec stent</p> |
| Evènements cardiaques majeurs | <p>Au total, 11,6 % à un an</p> <p>11,2 % chez les 464 patients reclassés</p> <p>11,9 % chez les 611 patients non reclassés</p> <p>NS entre ces deux groupes</p> |
| Critères secondaires | |
| Statut angineux à un mois, six mois et 12 mois de suivi chez les patients reclassés <i>versus</i> les patients non reclassés. | <p>Au départ, 46,8 % des patients n'ont pas de douleur thoracique.</p> <p>Chez les patients reclassés, 51,7 % sont sans angor au départ ; 95,4 % sont sans angor à un mois, 96,5 % à six mois et 94 % à 12 mois.</p> <p>Chez les patients non reclassés, 43 % sont sans angor au départ ; 91,8 % sont sans angor à un mois, 90,4 % à six mois et 93,8 % à 12 mois.</p> <p>NS pour l'évolution entre ces deux groupes.</p> |
| Proportion et devenir des patients pour lesquels les résultats de FFR n'ont pas été pris en compte par le cardiologue dans la stratégie finale de revascularisation. | <p>5 %</p> <p>Ces patients ont moins d'évènements cardiaques majeurs à un an que les patients traités selon le résultat de FFR (10 % <i>versus</i> 19,6 % ; S, p = 0,04).</p> |

| Nom de l'essai | R3F |
|--|---|
| Analyse perprotocole en comparant la survenue des évènements cardiaques majeurs chez les patients reclassés <i>versus</i> les patients non reclassés | NS entre patients reclassés et patients non reclassés , en excluant les 47 patients traités sans tenir compte des résultats de FFR. |
| Recherche de facteurs prédictifs de revascularisation avant mesure de FFR en analyse multivariée | Sévérité de la sténose : oui Sténose pluritronculaire : oui Complexité des lésions : oui Diabète : oui Âge : oui Tabac : oui |
| Analyse de la prédiction par mesure de FFR considérée comme une variable continue | Une valeur faible de FFR est associée à une stratégie plus agressive de revascularisation. |
| Analyse des facteurs prédictifs de changement de la stratégie de revascularisation | Le taux de reclassification ne diffère pas selon le résultat des tests d'ischémie faits avant mesure de FFR, quand ceux-ci ont été faits (61,2 % des patients). |

Annexe 12. Listes des tableaux et figures

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Tableau du périmètre de l'évaluation selon le schématisme PICOT | 22 |
| Tableau 2. Liste des études prises en compte dans les recommandations des sociétés savantes et les rapports d'évaluation des agences sanitaires au sujet de la mesure de FFR..... | 29 |
| Tableau 3. Synopsis des recommandations d'attitudes cliniques au regard de la mesure de FFR en fonction de situations cliniques, selon les recommandations des sociétés savantes et les rapports d'évaluation des agences sanitaires (cf. Annexe 7 pour le vocabulaire des cotations de niveau preuve) | 31 |
| Tableau 4. Présentation de l'essai randomisé multicentrique FAME I et de son suivi à deux ans | 34 |
| Tableau 5. Résultats de l'essai FAME I et de son suivi à deux ans..... | 36 |
| Tableau 6. Présentation de l'essai randomisé multicentrique FAMOUS-NSTEMI (39) | 37 |
| Tableau 7. Résultats de l'essai randomisé multicentrique FAMOUS-NSTEMI (39) | 39 |
| Tableau 8. Analyse des recommandations des sociétés savantes selon la grille AGREE II | 62 |
| Tableau 9. Analyse des rapports d'évaluation des agences sanitaires selon la grille AGREE II..... | 63 |
| Tableau 10. Conflits d'intérêts des experts ayant contribué aux recommandations au sujet de la FFR, parmi les sociétés savantes | 64 |
| Tableau 11. Classes de recommandations selon l'ESC, 2013 (7)..... | 65 |
| Tableau 12. Niveaux de preuve selon l'ESC, 2013 (7) | 65 |
| Tableau 13. Comparaison du système de gradation de deux sociétés savantes américaines ACP et AHA (11, 26)..... | 66 |
| Tableau 14. Présentation d'un essai randomisé monocentrique et de son suivi à trois ans au sujet de la mesure de FFR pendant une coronarographie après infarctus STEMI | 69 |
| Tableau 15. Présentation des essais DEFER, FAME II et de l'essai de suivi à deux ans pour FAME II | 72 |
| Tableau 16. Résultats des essais DEFER, FAME II et de l'essai de suivi à deux ans pour FAME II..... | 74 |
| Tableau 17. Présentation du registre R3F..... | 79 |
| Tableau 18. Résultats du registre R3F | 80 |
| | |
| Figure 1. Prise en charge diagnostique initiale des patients suspects de coronaropathie d'après les recommandations de l'ESC en 2013 (7) | 14 |
| Figure 2. Tests non invasifs chez des patients suspects de coronaropathie stable avec probabilité pré-test intermédiaire d'après les recommandations de l'ESC en 2013 (7)..... | 15 |
| Figure 3. <i>Flow chart</i> | 26 |

Références

- Rioufol G, Caignault JR, Finet G, Staat P, Bonnefoy E, de Gevigney G, *et al.* 150 microgram intracoronary adenosine bolus for accurate fractional flow reserve assessment of angiographically intermediate coronary stenosis. *EuroIntervention* 2005;1(2):204-7.
- Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, Lawo T, Yazari A, Holland-Letz T, *et al.* How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol* 2007;120(2):254-61.
- Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-24.
- Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, *et al.* Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014.
- European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, *et al.* 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). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-55.
- Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, *et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2105-11.
- European Society of Cardiology, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013.
- European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, *et al.* 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.
- American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126(25):e354-471.
- American College of Cardiology Foundation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, *et al.* ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(22):1995-2027.
- American College of Physicians, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society of Thoracic Surgeons, *et al.* Diagnosis of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med* 2012;157(10):729-34.
- National Institute for Health and Care Excellence. The PressureWire fractional flow reserve measurement system for coronary artery disease. Medtech innovation briefing. London: NICE; 2014.
<http://www.nice.org.uk/advice/mib2/resources/non-guidance-the-pressurewire-fractional-flow-reserve-measurement-system-for-coronary-artery-disease-pdf>
- Agency for Healthcare Research and Quality. Intravascular diagnostic procedures and imaging techniques versus angiography alone in coronary artery stenting: comparative effectiveness review. Comparative effectiveness review number 104. Rockville: AHRQ; 2013.
<http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/299/1412/Coronary-Artery-Stenting-130226.pdf>
- Kakouros N, Rybicki FJ, Mitsouras D, Miller JM. Coronary pressure-derived fractional flow reserve in the assessment of coronary artery stenoses. *Eur Radiol* 2013;23(4):958-67.
- Fearon WF. Percutaneous coronary intervention should be guided by fractional flow reserve measurement. *Circulation* 2014;129(18):1860-70.
- Trana C, Muller O, Eeckhout E. Diagnostic de la maladie coronarienne stable en 2011 : importance de la méthode dite "fractional flow reserve". *Rev Med Suisse* 2011;7(297):1182-8.
- European Society of Cardiology, Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, *et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in

patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.

18. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2009-2010. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2010.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/104000641/index.shtml>

19. Georges JL, Belle L, Ricard C, Cattan S, Albert F, Hirsch JL, *et al.* Patient Exposure to X-rays During Coronary Angiography and Percutaneous Transluminal Coronary Intervention: results of a Multicenter National Survey. *Cathet Cardiovasc Interv* 2014;In press.

20. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart* 2008;94(7):949-59.

21. Pijls NH, de Bruyne B, Peels K, van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, *et al.* Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334(26):1703-8.

22. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, *et al.* Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1392-402.

23. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367(11):991-1001.

24. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ADENOSCAN 30 mg/10 mL, solution pour perfusion [En ligne] 2014.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61855583>

25. Société française d'imagerie cardio-vasculaire. Le point actuel sur les techniques en cours de validation. Imagerie cardiaque non-invasive : quelles recommandations de bonne pratique en 2007 ? Recommandations de bonnes pratiques en radiologie et imagerie cardiaque et vasculaire, diagnostique et interventionnelle [En ligne] 2007.

<http://www.sficv.com/images/files/SFICV%202007%20Marseille.pdf>

26. American Heart Association, Mieres JH, Gulati M, Merz NB, Berman DS, Gerber TC, *et al.* Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014.

27. American College of Cardiology, American Heart Association, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, *et al.* 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014.

28. Canadian Cardiovascular Society, Mancini GBJ, Gosselin G, Chow B, Kostuk W, Stone J, *et al.* Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30(8):837-49.

29. American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Medical Association-Convended Physician Consortium for Performance Improvement, National Committee for Quality Assurance, Nallamothu BK, *et al.* ACC/AHA/SCAI/AMA-Convended PCPI/NCQA 2013 Performance Measures for Adults Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the American Medical Association-Convended Physician Consortium for Performance Improvement, and the National Committee for Quality Assurance. *J Am Coll Cardiol* 2014.

30. Décret n° 2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. *Journal Officiel* 2009;16 avril.

31. Décret n° 2009-410 du 14 avril 2009 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. *Journal Officiel* 2009;16 avril.

32. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, *et al.* Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama* 2012;308(12):1237-45.

33. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, *et al.* Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms Results From the Prospective Multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(19):1989-97.

34. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, *et al.* Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease: The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12):1145-55.

35. Patel MR. Fractional Flow Reserve and the appropriate use criteria. Determining best practices in coronary revascularization. *Cardiac Interv Today* 2013;(jan-feb):64-6,74.

36. Zhang BC, Zhou ZW, Wang C, Ma YF, Li WH, Li DY. Fractional flow reserve improves long-term clinical outcomes in patients receiving drug-eluting stent implantation: Insights from a meta-analysis of 14,327 patients. *Int J Cardiol* 2014;177(3):1044-8.

37. Zhang D, Lv S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart* 2015.

38. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(3):177-84.

39. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, *et al.* Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J* 2015;36(2):100-11.
40. The AGREE Next Steps Research Consortium. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille Agree II). London: The AGREE Research Trust; 2009.
<http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations/>
41. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, *et al.* Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):438-42.
42. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):173-85.
43. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, *et al.* Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120(15):1505-12.
44. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, *et al.* Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(2):184-91.
45. Toth G, de Bruyne B, Casselman F, de Vroey F, Pyxaras S, di Serafino L, *et al.* Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013;128(13):1405-11.
46. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, *et al.* Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010;122(24):2545-50.
47. Dambrink JH, Debrauwere JP, van 't Hof AW, Ottervanger JP, Gosselink AT, Hoorntje JC, *et al.* Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? *EuroIntervention* 2010;5(8):968-75.
48. Ghani A, Dambrink JH, Van 't Hof AW, Ottervanger JP, Gosselink AT, Hoorntje JC. Treatment of non-culprit lesions detected during primary PCI: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *Neth Heart J* 2012;20(9):347-53.
49. Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ, Lennon RJ, Bell MR, Holmes DR, *et al.* Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Eur Heart J* 2013;34(18):1375-83.
50. BlueCross BlueShield Association. Fractional Flow Reserve and Coronary Artery Revascularization. *Tec Assess Progr* 2011;26(2).
51. Medical Services Advisory Committee. Coronary pressure wire. Canberra: Commonwealth of Australia; 2006.
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/3659B3C0C07BC36ACA2575AD0082FD2E/\\$File/1080-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/3659B3C0C07BC36ACA2575AD0082FD2E/$File/1080-Assessment-Report.pdf)
52. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, *et al.* 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* 2013.
53. Ntalianis A, Trana C, Muller O, Mangiacapra F, Peace A, De Backer C, *et al.* Effective radiation dose, time, and contrast medium to measure fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(8):821-7.
54. Fröhlich GM, Redwood S, Rakhit R, MacCarthy PA, Lim P, Crake T, *et al.* Long-term Survival in Patients Undergoing Percutaneous Interventions With or Without Intracoronary Pressure Wire Guidance or Intracoronary Ultrasonographic Imaging: A Large Cohort Study. *JAMA Intern Med* 2014;174(8):1360-6.
55. American Heart Association, Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, *et al.* Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(8):873-934.
56. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, *et al.* Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: A consensus statement of the society of cardiovascular angiography and interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83(4):509-18.
57. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, *et al.* ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):380-406.
58. National Agency for Regional Healthcare, Migliore A, Paone S, Ferroni E, Jefferson T, Cerbo M. Wireless pressure wire for the measurement of fractional flow reserve. Horizon scanning report n°6. Roma: NARH; 2010.
http://www.agenas.it/images/agenas/hta/Report_HS_definitivo/6/en.pdf
59. Christou MAC, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2007;99(4):450-6.
60. Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, Rieber J, Pijls N, Wasseem J, *et al.* Messung der fraktionierten flussreserve zur indikationsstellung der perkutanen koronarintervention. *GMS Health Technol Assess* 2008;4:Doc07.
61. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, *et al.* Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(16):1641-54.
62. Nascimento BR, Belfort AF, Macedo FA, Sant'Anna FM, Pereira GT, Costa MA, *et al.* Meta-Analysis of Deferral Versus Performance of Coronary Intervention Based on Coronary Pressure-Derived Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol* 2015;115(3):385-91.

63. Mallidi J, Atreya AR, Cook J, Garb J, Jeremias A, Klein LW, *et al.* Long term outcomes following fractional flow reserve guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: A meta- analysis of prospective cohort studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015.

64. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371(13):1208-17.

65. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, de Bruyne B, *et al.* Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experi-

ence from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(11):1183-9.

66. Kim HS, Tonino PA, De Bruyne B, Yong AS, Tremmel JA, Pijls NH, *et al.* The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(10):1037-42.

Fiche descriptive

| Intitulé | Descriptif |
|------------------------------|--|
| Méthode de travail | Evaluation d'une technologie de santé |
| Date de mise en ligne | Avril 2015 |
| Date d'édition | Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr |
| Objectif(s) | Evaluer le rapport bénéfice/risque de la mesure de FFR |
| Professionnel(s) concerné(s) | Cf. chapitre 1.5.1 |
| Demandeur | Société française de cardiologie |
| Promoteur | Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP) |
| Pilotage du projet | Coordination : Elisabeth GIRARDIN, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Marc GUERRIER) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP |
| Participants | - |
| Recherche documentaire | La stratégie est décrite en Annexe 1 Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service |
| Auteurs de l'argumentaire | Elisabeth GIRARDIN, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Marc GUERRIER, adjoint au chef de service, SEAP |
| Validation | Collège de la HAS : avril 2015 |
| Autres formats | Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr |
| Documents d'accompagnement | Feuille de route et avis HAS (avril 2015) disponibles sur www.has-sante.fr |

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr