

## La relation instantanée pression-vélocité du flux coronaire, alternative à la mesure de la réserve coronaire : étude de faisabilité et reproductibilité de la méthode

N. Meneveau, C. Di Mario, R. Gil, P. de Jaegere, P.J. de Feyter, J. Roelandt et P.W. Serruys\*

L'expérimentation animale a montré que la relation instantanée pression-vélocité du flux coronaire en phase hyperémique pouvait être décrite par une régression linéaire. La pente de cette régression évalue la réserve coronaire indépendamment des variables hémodynamiques, et l'intercept à l'origine (pression à flux zéro ou  $P_f = 0$ ) détermine la contrepression intramyocardique susceptible d'intervenir dans la régulation du flux coronaire. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la relation pression-vélocité du flux coronaire chez l'homme en pratique clinique courante et de vérifier la reproductibilité de cette mesure.

Quarante-neuf patients ont été répartis en deux groupes selon que les coronaires étaient angiographiquement normales (34 patients), ou athéromateuses avec une sténose supérieure ou égale à 35 % du diamètre de référence (15 patients). L'enregistrement de la vélocité du flux coronaire a été réalisé à l'aide d'un transducteur doppler monté sur guide de 0,018 pouces. La pente du segment linéaire diastolique de la relation pression-vélocité, a été déterminée au pic de la vasodilatation induite par la papavérine, sur 4 cycles consécutifs, par analyse de régression. La valeur de la pression à flux zéro a été déterminée par extrapolation de la droite de régression sur l'axe de la pression de perfusion aortique.

Une enveloppe spectrale de bonne qualité permettant une analyse fiable des profils de vélocité a été obtenue dans 88 % des cas (44/49 cas). Les valeurs élevées des coefficients de corrélation obtenus pour chaque détermination de la pente, confirme l'applicabilité de l'analyse de régression linéaire à la relation pression-vélocité. La pente de la relation pression-vélocité est significativement abaissée en présence d'une sténose ( $1,7 \pm 0,7$  cm. $s^{-1}$ .mmHg $^{-1}$  dans les vaisseaux normaux vs  $0,7 \pm 0,3$

cm. $s^{-1}$ .mmHg $^{-1}$  dans les artères sténosées ;  $p < 10^{-4}$ ) de même que la valeur de la pression à flux zéro ( $36,9 \pm 16$  vs  $25,5 \pm 12$  mmHg ;  $p = 0,03$ ). Il existe une corrélation statistiquement significative entre les valeurs de la pente et celles de la réserve coronaire, mais aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre pente et surface intraluminale des artères angiographiquement normales ou entre pente et degré de sténose des vaisseaux athéromateux. La pente de la régression linéaire et la valeur de la pression à flux zéro sont plus basses lorsque la relation pression-vélocité est étudiée sur de longues pauses diastoliques induites par l'injection d'adénosine. En outre, l'aspect curvilinéaire de la relation pression-vélocité, observé au cours de ces longues pauses, suggère que le modèle de régression linéaire ne soit pas applicable à toute la gamme de pressions et vélocités, en particulier pour les valeurs les plus basses. La pente de la relation pression-vélocité est indépendante de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne, ainsi que des paramètres de contractilité et de relaxation ventriculaires gauches. La variabilité d'un cycle cardiaque à l'autre de la pente et de la pression à flux zéro est respectivement de 14 et 22 % dans les vaisseaux normaux et de 16 et 28 % dans les vaisseaux athéromateux. La reproductibilité interobservateur des mesures de la pente est élevée : sur 10 artères sélectionnées au hasard, la différence moyenne observée et le coefficient de corrélation sont respectivement de  $0,004 \pm 0,05$  et de  $0,99$  ( $p < 10^{-5}$ ).

Ces résultats suggèrent que l'étude de la relation instantanée pression-vélocité, est applicable chez l'homme avec une haute reproductibilité, permettant l'étude de la réserve coronaire par des moyens jusqu'alors réservés aux modèles expérimentaux.

*Arch Mal Cœur* 1993; 86: 975-85.

**MOTS CLÉS :** doppler intrac coronaire, réserve coronaire, relation instantanée pression-vélocité.

(\*) Laboratoire de cathétérisme cardiaque, département de cardiologie, Thoraxcenter, Ee 2332, Université Erasmus, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam Pays-Bas.

(Tirés à part: Dr N. Meneveau).

Article reçu en mars 1993 et accepté en avril 1993.

Depuis l'avènement de l'angiographie numérisée et la miniaturisation des transducteurs doppler, les mesures de la réserve coronaire ont fait l'objet d'un net regain d'intérêt. Le développement des méthodes de mesure du flux coronaire chez l'homme a pour objectifs d'améliorer la compréhension de la physiopathologie coronaire, de faciliter la décision thérapeutique [1], et d'apprécier le résultat fonctionnel obtenu au décours de l'angioplastie [2-8].

Classiquement la réserve de flux coronaire est le rapport établi pour une pression de perfusion donnée, entre le débit maximal hyperémique et le débit basal. L'intérêt principal de cet indice dans les conditions pathologiques est de permettre une approche physiologique de la sévérité de la sténose. Son interprétation et son utilisation en pratique clinique courante sont cependant limitées par les modifications du flux coronaire basal ou hyperémique, liées à des paramètres hémodynamiques (pression aortique, fréquence cardiaque, précharge) indépendants de la géométrie de la sténose [9]. Un nouvel indice d'évaluation de la réserve coronaire permettant l'appréciation fonctionnelle de la circulation coronaire affectée ou non par une sténose des vaisseaux épicaardiques a été expérimentalement étudié ces dernières années [10, 11]. La détermination de la pente de la relation instantanée entre la pression de perfusion coronaire et la vélocité du flux diastolique en phase hyperémique est une nouvelle approche dans l'évaluation de la réserve du flux coronaire. La valeur de cette pente rapportée à la masse myocardique perfusée est une appréciation de la conductance coronaire, virtuellement indépendante des variables hémodynamiques, permettant une estimation fonctionnelle de la sévérité d'une sténose.

Ce travail a eu pour but l'étude de la relation instantanée pression-vélocité en pratique clinique courante dans une unité de cathétérisme interventionnel à l'aide d'un enregistrement doppler du flux coronaire, et d'en vérifier la reproductibilité. Cette relation peut être décrite par une régression linéaire caractérisée par sa pente et la valeur de l'intercept à l'origine ou pression à flux zéro (Pf = 0) définissant la contrepression intramyocardique susceptible d'intervenir dans la régulation du flux coronaire diastolique [12]. L'étude a porté sur une série d'artères angiographiquement normales et une série d'artères athéromateuses.

## MÉTHODES

### Population

Quarante-neuf patients (40 hommes et 9 femmes d'âge moyen  $54,5 \pm 8,8$  ans) soumis à coronarographie, entre le 1<sup>er</sup> février et le 1<sup>er</sup> décembre 1992, ont été inclus dans l'étude. Les tracés vélocimétriques de l'enregistrement doppler se sont avérés analysables chez 44 malades dont les caractéristiques cliniques et

angiographiques sont décrites dans le tableau I. Dans un premier groupe de patients, constitué de 21 coronariens et de 10 transplantés, l'étude a porté sur un vaisseau angiographiquement normal, dans un deuxième groupe composé de 13 coronariens l'enregistrement doppler a été réalisé sur artère athéromateuse avec sténose supérieure ou égale à 35 % du diamètre de référence (tableau I). Les vaisseaux occlus (TIMI 0-1), particulièrement tortueux ou anastomosés à un pontage aorto-coronaire perméable n'ont pas été inclus. De la même façon, les malades avec infarctus aigu ou valvulopathie ont été écartés de l'étude. Une hypertension artérielle systémique, définie par des chiffres de pression artérielle supérieurs à 150/90, était notée dans 16 cas (36 %). Quinze patients (34 %) avaient des antécédents éloignés d'infarctus myocardique; pour 7 malades du deuxième groupe, l'artère étudiée était celle responsable de l'infarctus. Le traitement antiangineux a été maintenu pour la durée de l'étude (39 patients; 80 %). Dans 19 cas (43 %) l'artère étudiée était l'interventriculaire antérieure, dans 12 cas (27 %) la coronaire circonflexe et dans 13 cas (30 %) la coronaire droite; un pontage saphène sténosé a également fait l'objet d'un enregistrement.

TABLEAU I - CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

	Groupe I (n = 31) Vaisseau angiographiquement normal	Groupe II (n = 13) Artère athéromateuse (DS $\geq$ 35 %)
Âge (années)	55 $\pm$ 8	56 $\pm$ 10
Sexe	26M/5F	10M/5F
Hypertension artérielle		
• présente	13	3
• absente	18	10
Vaisseau		
• IVA	12	7
• CX	11	1
• CD	8	5
Pourcentage de sténose	-	60 $\pm$ 12
Surface intraluminale (mm <sup>2</sup> )		
• site doppler	6,32 $\pm$ 2,4	6,09 $\pm$ 2,4
• site sténose	-	1,1 $\pm$ 0,4
Pression aortique (mmHg)		
• maximale	99 $\pm$ 18	90 $\pm$ 16
• minimale	77 $\pm$ 14	70 $\pm$ 10
Vélocité du flux (cm/s)		
• maximale	92,5 $\pm$ 32	41,8 $\pm$ 14
• minimale	56 $\pm$ 21	25 $\pm$ 11
Réserve de flux coronaire	2,9 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 0,3
Pente (cm/s/mmHg)	1,7 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,3
Variabilité de la pente (%)	14 $\pm$ 8	16 $\pm$ 8
Pf = 0 (mmHg)	36,9 $\pm$ 16	25,5 $\pm$ 12
Variabilité de Pf = 0 (%)	22 $\pm$ 15	28 $\pm$ 19
Coefficient de corrélation (R <sup>2</sup> )	0,85 $\pm$ 0,07	0,79 $\pm$ 0,1

Pression aortique maximale et minimale; intervalle de pression aortique diastolique sur lequel est étudiée la relation pression-vélocité. Pf = 0 : coronaire à flux zéro; DS : pourcentage de sténose par rapport au diamètre de référence.

### Procédures de cathétérisme

Un cathéter 8 F a été avancé jusqu'à l'ostium coronaire, après injection intraveineuse de 10 000 UI d'héparine et de 250 mg d'acide acétylsalicylique. Les séquences cinéangiographiques faisant l'objet d'une analyse quantitative ont été réalisées après injection intracoronaire de 2-3 mg de dinitrate d'isosorbide.

Le guide doppler a été mis en place au niveau du segment moyen de l'artère étudiée lorsque cette dernière était angiographiquement normale, ou dans la portion distale en cas d'artère sténosée. L'enregistrement de la vitesse du flux a été réalisé dans les conditions basales et après injection intracoronaire d'un bolus de papavérine de 8 mg (coronaire droite) ou 12,5 mg (interventriculaire antérieure, circonflexe, pontage saphène) [13]. L'administration *in situ* de dérivés nitrés a été réalisée avant l'injection de papavérine de façon à induire une vasodilatation maximale [14]. On a pris le soin d'éviter une altération du flux durant la phase hyperémique en retirant le cathéter porteur de l'ostium coronaire.

### Guide doppler et mesures de vitesse du flux

Le guide doppler utilisé est un guide de 0,018 pouces (diamètre: 0,46 mm), de 175 cm de long, flexible, présentant une extrémité souple sur laquelle est monté un transducteur piézoélectrique d'une fréquence émettrice de 12 MHz (Cardiometrics Inc, Mountain View, Ca). Le volume d'échantillonnage est positionné à une distance de 5,2 mm de l'émetteur afin d'éviter l'aire de distorsion du profil du flux induit par la présence du guide. À cette distance, le volume d'échantillonnage a une largeur de 1,75 mm, lié à la divergence du faisceau d'ultrasons, permettant

d'analyser une grande partie des profils de vitesses du flux, même lorsque l'extrémité du guide se trouve en position excentrée. La fréquence de répétition (17 à 96 kHz) varie avec le niveau des vitesses sélectionnées. Les mesures de vitesses de flux obtenues avec ce système ont été validées *in vitro* et sur des modèles expérimentaux animaux [15].

Le système doppler réalise une analyse spectrale du signal doppler en temps réel, permettant le calcul et l'affichage instantanés de différentes variables, incluant le pic de vitesse instantanée et la moyenne des pics de vitesse calculée sur 2 cycles cardiaques (fig. 1). Les tracés vélocimétriques ont été en outre enregistrés sur bande électromagnétique pour analyse différée. La réserve de flux coronaire a été définie comme le rapport entre la vitesse du flux au pic de l'effet de la papavérine et dans les conditions basales.

### Analyse angiographique quantitative

Le cathéter filmé vide de produit de contraste, a été utilisé comme facteur de calibration [16]. Deux systèmes d'analyses ont été employés; un système *on-line* interprétant des images digitalisées (ACA-DCI, Philips, Eindhoven, Pays-Bas) dans 12 cas, et un système *off-line* sur cinéfilms (CAAS System, Pie Medical Data, Maastricht, Pays-Bas) dans 32 cas [17]. Après détection automatique de la ligne médiane du vaisseau, une fonction dérivée de premier et deuxième ordre avec des contraintes de continuité prédéterminées est appliquée sur le profil de brillance, au niveau de chaque ligne de balayage perpendiculaire à la ligne médiane du vaisseau [18]. La surface intraluminaire minimale est calculée à partir du diamètre intraluminal minimal, en présupposant la section circulaire. Le

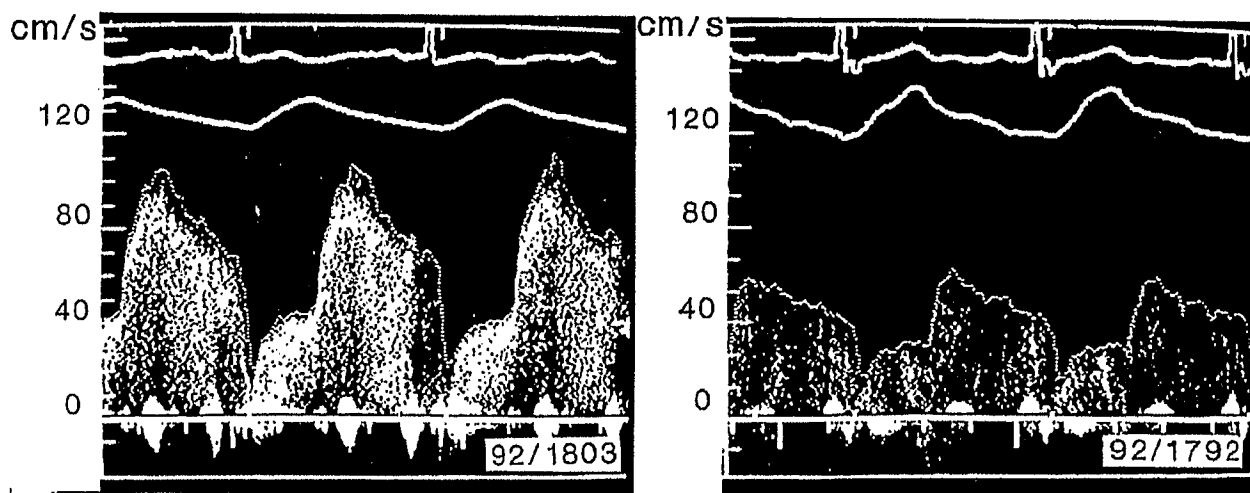


FIG. 1 - Analyse spectrale en temps réel du signal doppler, permettant le calcul instantané du pic moyenné de vitesse et du pic de vitesse maximale instantanée. À gauche: enregistrement du flux d'une coronaire circonflexe angiographiquement normale. À droite: enregistrement du flux coronaire d'une interventriculaire antérieure présentant une sténose de 56 % du diamètre de référence.

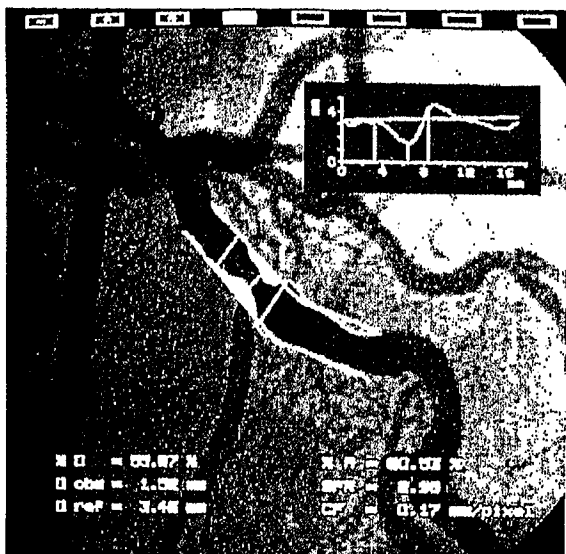


Fig. 2 - Analyse angiographique quantitative digitalisée d'une sténose de l'interventriculaire antérieure (système *on-line* ACA-DCI). Les pourcentages de sténose du diamètre et de la surface intraluminaire sont calculés à partir des valeurs mesurées du diamètre de référence et du diamètre observé au site de la sténose.

diamètre de référence est défini par interpolation. Le pourcentage de sténose par rapport au diamètre de référence et la surface intraluminaire sténotique ont été également calculés. Enfin, un diamètre de référence a été mesuré au niveau du volume d'échantillonnage du guide doppler, permettant d'établir la surface intraluminaire au site d'enregistrement des vitesses (fig. 2).

#### Évaluation de la relation instantanée pression-vitesse

L'acquisition des données est réalisée par l'intermédiaire d'un ordinateur PC compatible relié à un convertisseur digital (Data Q Instr., Akron Oh). Electrocardiogramme, pression aortique instantanée et pic de vitesse sont enregistrés de façon continue à une fréquence de 125 Hz et stockés sur disque dur, pour analyse différée.

Les tracés de pression aortique et des vitesses du flux coronaire hyperémique sont couplés point par point pour dessiner une boucle pression-vitesse de façon antihoraire, en suivant les phases successives du cycle cardiaque.

Une analyse de régression linéaire a été utilisée pour déterminer la pente du segment diastolique de la relation pression-vitesse sur 4 cycles consécutifs, au pic de la vasodilatation induite par la papavérine. La pente de cette portion diastolique définit le coefficient de régression entre la pression aortique instantanée et le flux coronaire en phase hyperémique. Le segment mésotélodiastolique analysé est défini entre le pic diastolique de vitesse et le début de la brutale décélé-

ration induite par la contraction myocardique. Les phases de rapides accélération et décélération, liées à l'inertie du flux sanguin et de ce fait dépendantes de la contractilité myocardique, de la fréquence cardiaque et de la compliance du vaisseau épicaudique [9], n'ont pas été utilisées pour l'analyse.

Neuf des 10 patients transplantés ont été soumis à un monitoring simultané des pressions aortiques et ventriculaires gauches à l'aide d'un cathéter *pigtail* à double lumière, muni de 2 micromanomètres haute fidélité (Sentron, Roden, Pays-Bas). Le segment diastolique analysé à partir des données numérisées de flux et de pressions débute 20 ms après le pic négatif  $dP/dt$  de la pression télodiastolique ventriculaire gauche, jusqu'au pied du pic positif  $dP/dt$  [11] (fig. 3).

Chez ces mêmes patients ayant un réseau coronaire normal, un bolus de 3 mg d'adénosine a été injecté lors de la phase hyperémique, au pic de l'effet induit par la papavérine, de façon à étudier la relation pression-vitesse sur de longues pauses diastoliques pouvant atteindre 11 secondes (fig. 4). La mise en place au préalable d'une sonde d'entraînement électrosystolique a permis de restaurer le rythme cardiaque en cas de pause jugée excessive.

#### Analyse statistique

Tous les résultats ont été exprimés en valeurs moyennes avec les écarts-types. La comparaison des valeurs de la pente de régression linéaire et de l'intercept à l'origine ( $P_f = 0$ ) a fait appel au test de Student non apparié.

La variabilité d'un cycle cardiaque à l'autre, des valeurs de la pente et de  $P_f = 0$ , a été étudiée à l'aide du coefficient de variation défini par le rapport entre l'écart-type et la moyenne des pentes mesurées sur 4 cycles cardiaques consécutifs.

L'applicabilité de l'analyse de régression linéaire à l'étude de la pente de la relation pression-vitesse, a fait appel au coefficient de corrélation calculé pour chaque détermination.

Une analyse de covariance a été réalisée pour évaluer le degré de dépendance de la pente de la relation pression-vitesse vis-à-vis de la fréquence cardiaque, de la pression aortique moyenne, de la vitesse maximale de raccourcissement ( $V_{max}$ ), de la constante T1 de relaxation ventriculaire gauche et des pics positif et négatif  $dP/dt$ . L'hypothèse de normalité des distributions de chacune de ces variables hémodynamiques a été préalablement vérifiée.

La reproductibilité interobservateur des mesures de la pente a fait appel au calcul de la différence moyenne observée et du coefficient de corrélation établi entre les mesures respectives de 2 opérateurs concernant 10 patients sélectionnés au hasard dans la population de l'étude.

Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 (situation bilatérale) était considérée comme significative.

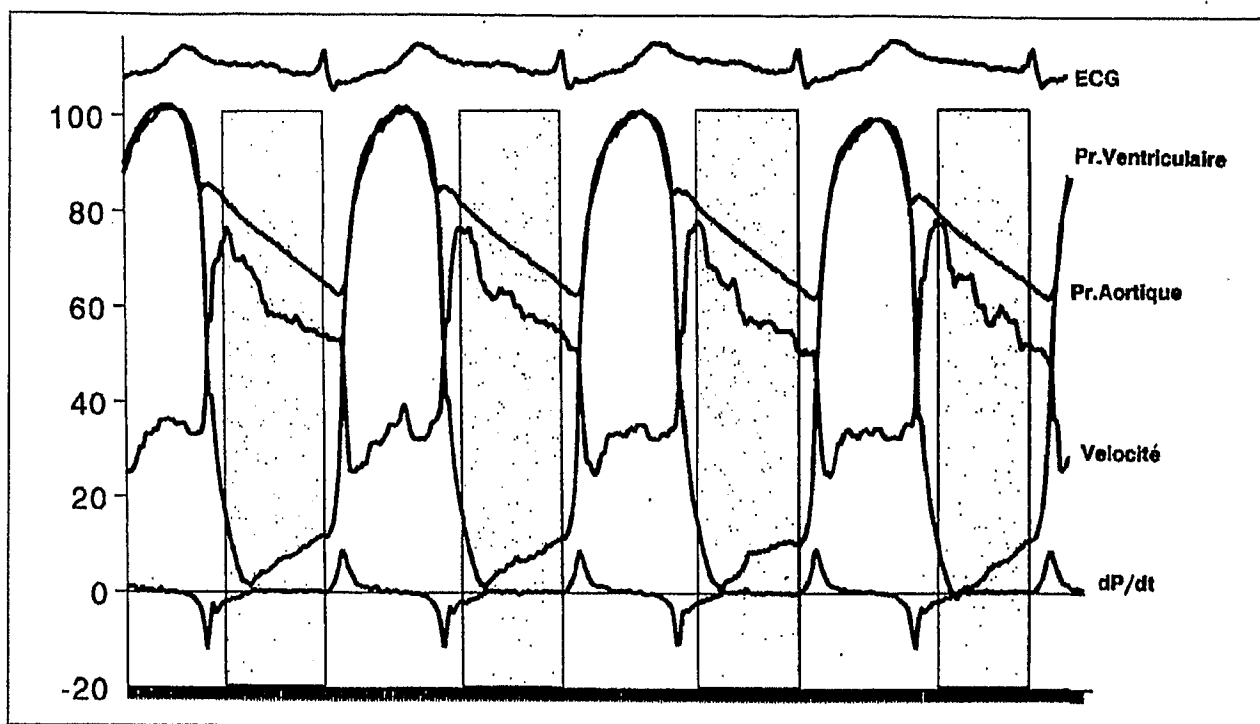


FIG. 3 - Diagramme de l'enregistrement simultané de l'électrocardiogramme, des pressions ventriculaires gauche et aortique (mmHg), du profil des vitesses du flux ( $\text{cm.s}^{-1}$ ) et de la courbe de dérivée première de la pression ventriculaire en fonction du temps  $dP/dt$  ( $\text{mmHg.s}^{-1} \cdot 10^{-2}$ ). Les parties grisées du diagramme indiquent les intervalles diastoliques sur lesquels est analysée la relation pression-vitesse à partir des courbes de pression  $dP/dt$  et du profil des vitesses (entre le point situé 20 ms après le pic négatif  $dP/dt$  et celui situé au pied du pic positif  $dP/dt$ ).

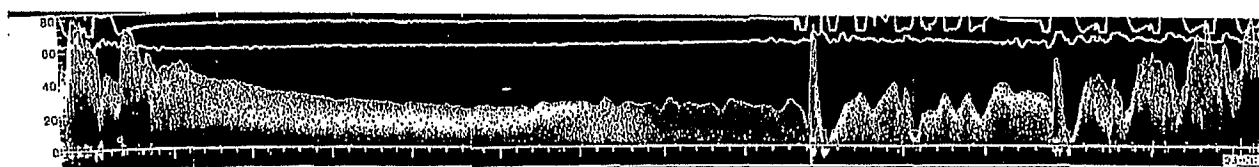


FIG. 4 - Analyse spectrale du flux coronaire obtenue au cours d'une longue pause diastolique induite par l'injection d'adénosine au pic de l'effet hyperémique induit par la papavérine.

## RÉSULTATS

Une enveloppe spectrale de bonne qualité, permettant une détection automatique fiable du pic de vitesse diastolique en phase hyperémique, a été obtenue dans 31 cas sur 34 dans le groupe des artères angiographiquement normales (88 %) et dans 13 cas sur 15 dans le groupe des vaisseaux sténosés (87 %) (NS). Les résultats permettant la comparaison de la relation instantanée pression-vitesse entre les 2 groupes de patients étudiés sont présentés dans le tableau I.

Les valeurs élevées des coefficients de corrélation obtenus pour chaque détermination de la pente, confirment l'applicabilité de l'analyse de régression linéaire à l'étude de la relation pression-vitesse sur la

gamme des pressions aortiques observées. La pente de la régression linéaire a été calculée 119 fois pour les 31 coronaires normales (4 déterminations dans 27 vaisseaux, 3 déterminations dans 3 vaisseaux et 2 déterminations dans 1 vaisseau), 47 fois pour 13 coronaires athéromateuses (4 déterminations dans 10 vaisseaux, 3 déterminations dans 1 vaisseau, 2 déterminations dans 2 vaisseaux) et 22 fois au cours des pauses diastoliques des patients transplantés (3 déterminations dans 2 vaisseaux, 2 déterminations dans 8 vaisseaux). Pour les vaisseaux normaux, la moyenne des coefficients de corrélation obtenus en rythme sinusal et au cours des longues pauses diastoliques est respectivement de  $0,92 \pm 0,04$  et  $0,94 \pm 0,06$ ; pour les vaisseaux sténosés, la moyenne des coefficients de corrélation observés est de  $0,89 \pm 0,06$ .

La surface intraluminale mesurée au site d'enregistrement doppler ne diffère pas d'un groupe à l'autre. Le pic de vélocité moyenné enregistré en aval de la sténose est significativement inférieur à celui des vaisseaux angiographiquement normaux ( $41,8 \pm 14$  vs  $92,5 \pm 32$   $\text{cm.s}^{-1}$ ;  $p < 10^{-5}$ ) (fig. 5). De la même façon, la pente de la droite de régression linéaire est significativement plus basse en cas de sténose ( $0,7 \pm 0,3$   $\text{cm.s}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$ ) qu'en cas d'artère angiographiquement normale ( $1,7 \pm 0,7$   $\text{cm.s}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$ ;  $p < 0,0001$ ). La pression à flux zéro ( $P_f = 0$ ) est positive chez 43 des 44 patients de l'étude (98 %). Sa valeur varie significativement d'un groupe à l'autre; elle est également plus basse dans les vaisseaux sténosés ( $25,5 \pm 12$   $\text{mmHg}$ ) que dans les vaisseaux angiographiquement normaux ( $39,56 \pm 16$   $\text{mmHg}$ ;  $p = 0,03$ ). Le patient dont l'étude portait sur un pontage saphène avait une valeur de  $P_f = 0$  négative proche de zéro. L'enregistrement du flux coronaire en aval de la sténose se traduit donc par une diminution des valeurs de la pente et de  $P_f = 0$  comme en témoigne la modification des boucles pression-vélocité (fig. 6).

Il existe une corrélation statistiquement significative déterminée sur l'ensemble de la population, entre les valeurs de la pente de la relation pression-vélocité et

celles de la réserve coronaire ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,0001$ ). Aucune corrélation n'a pu être observée entre la pente et la surface intraluminale des vaisseaux angiographiquement normaux d'une part, ainsi qu'entre la pente et la surface intraluminale ou le pourcentage du diamètre de sténose des vaisseaux athéromateux d'autre part.

Le tableau II rapporte les valeurs de la pente et de  $P_f = 0$  de la relation pression-vélocité étudiée au cours de cycles sinusaux normaux et au cours de longues pauses diastoliques induites par l'adénosine. Les valeurs observées de  $P_f = 0$  et de la pente sont significativement plus basses durant les pauses diastoliques prolongées ( $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ , respectivement). L'allure des courbes individuelles ainsi obtenues sur un large échantillon de pressions ne répond pas à un modèle de régression strictement linéaire (fig. 7). La curvilinearité observée pour les basses valeurs de pressions aortiques est en effet décrite par un modèle mathématique d'équation du second degré (fig. 8).

L'analyse de covariance ne montre pas de dépendance des valeurs de la pente vis-à-vis de la fréquence cardiaque, de la pression aortique moyenne, des pics positif et négatif  $dP/dt$ , ainsi que des valeurs de  $V_{\text{max}}$  et de la constante  $T_1$  de relaxation.

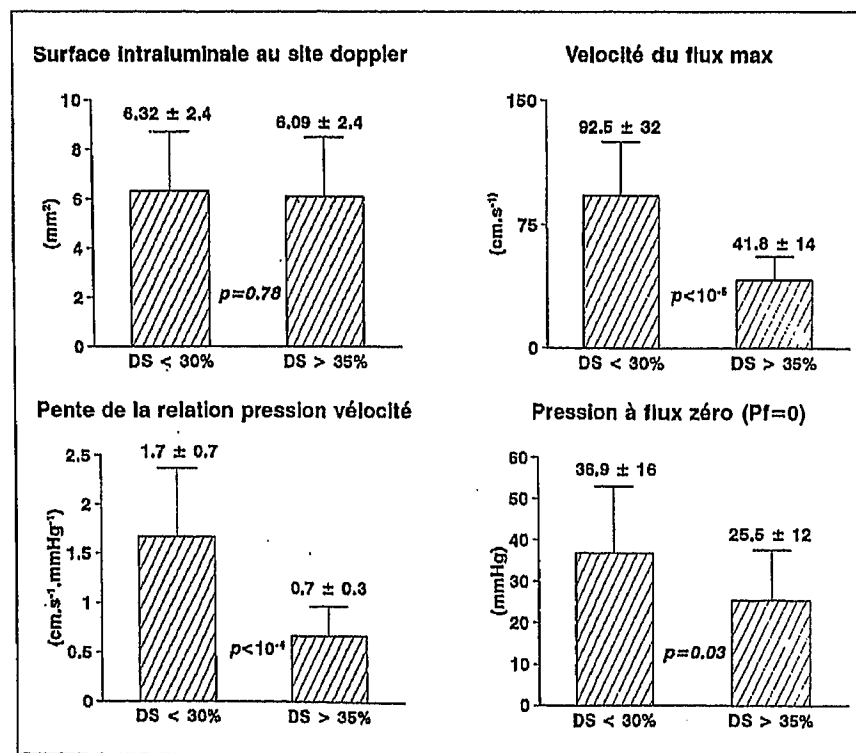


FIG. 5 - Histogrammes de comparaison entre vaisseaux angiographiquement normaux et vaisseaux sténosés, concernant la surface intraluminale au site d'enregistrement doppler, le pic moyenné de vélocité du flux, les valeurs de la pente et de  $P_f = 0$ .

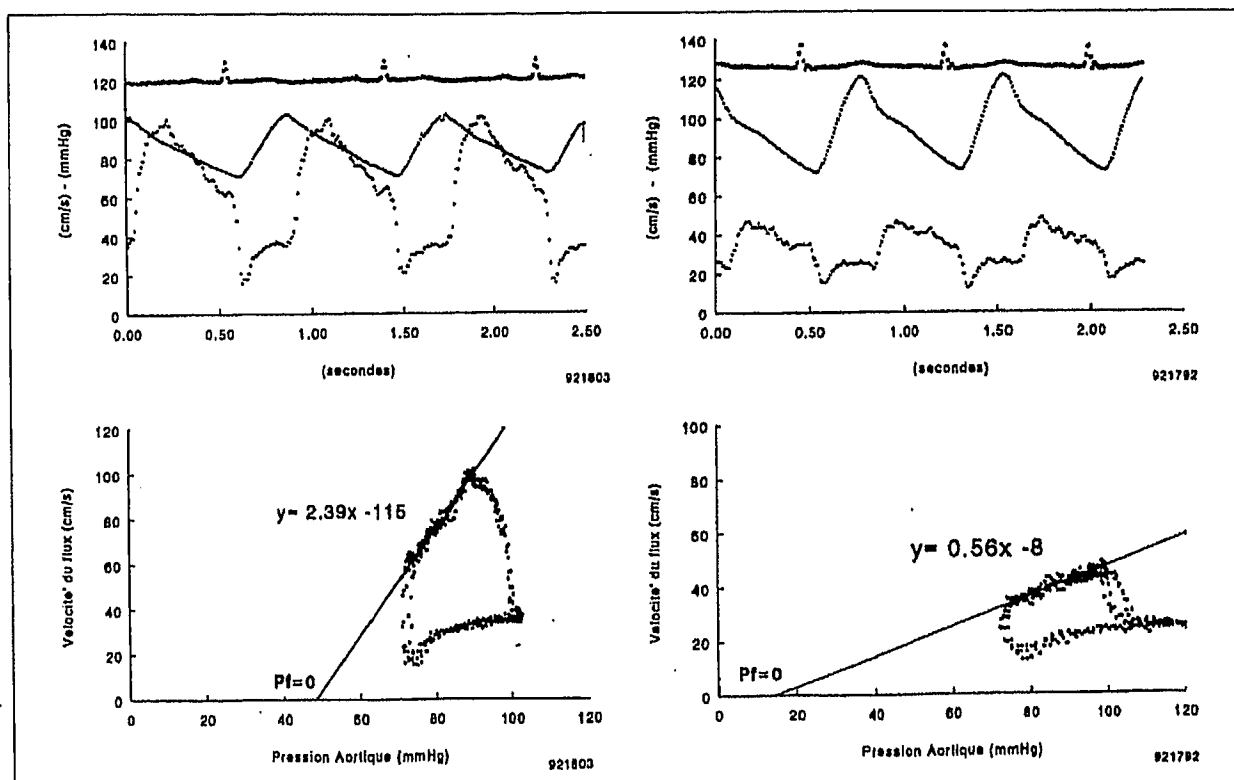


FIG. 6 - Comparaison des boucles de relation instantanée pression-vélocité déterminées à partir des enregistrements de pressions et de vélocités obtenus dans une artère circonflexe angiographiquement normale (à gauche) et une interventriculaire antérieure sténosée (à droite). L'équation de l'analyse de régression linéaire est représentée pour chacune d'elles, montrant des valeurs abaissées de la pente et de  $Pf = 0$  dans le vaisseau sténosé.

La variabilité d'un cycle cardiaque à l'autre des valeurs de la pente et de  $Pf = 0$  a été étudiée chez l'ensemble des 44 patients. Les coefficients de variation des 2 variables sont présentés dans le tableau I. Les

valeurs du coefficient de variation de la pente de la relation pression-vélocité varient peu d'un groupe à l'autre, autour de 15%. À l'opposé, la variabilité de  $Pf = 0$  est légèrement plus élevée dans le groupe des

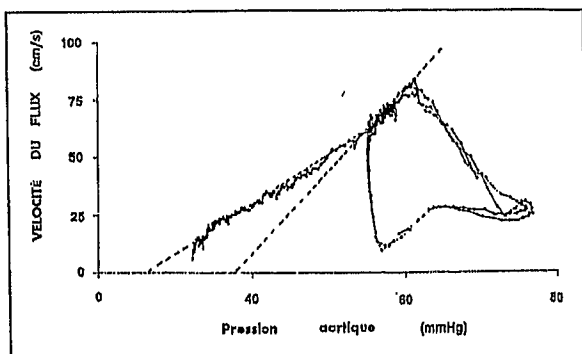


FIG. 7 - Les valeurs plus basses de la pente et de  $Pf = 0$  observées au cours de longues pauses diastoliques ainsi que la concavité de la courbe vers l'axe du flux, suggèrent que l'on ne puisse extrapoler la régression linéaire sur un large échantillon de pressions et de vélocités.

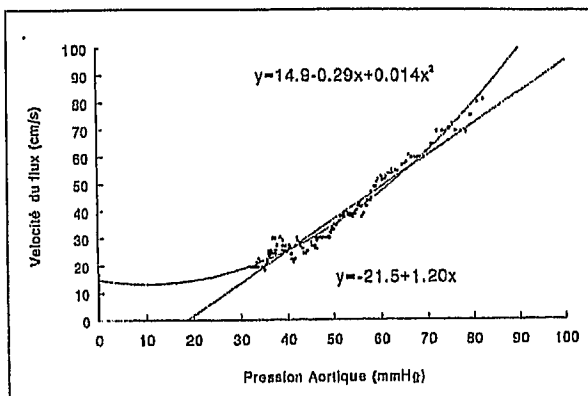


FIG. 8 - La relation pression-vélocité étudiée sur une longue pause diastolique est mieux décrite par un modèle d'équation du second degré que par une analyse de régression linéaire.

TABLEAU II—MODIFICATIONS DES VALEURS DE LA PENTE ET DE PF=0 AU COURS DE LONGUES PAUSES DIASTOLIQUES

Patient	Date	RFC	Rythme sinusal								Pauses diastoliques					R <sup>2</sup>	
			PAM	FC	Pr. Ao max/min (mmHg)	Véloc. max/min (cm.s <sup>-1</sup> )	Pente	pic + dp/dt	pic - dp/dt	Vmax (cm/s)	T1 (s)	PF=0 (mmHg)	Pr. Ao max/min (mmHg)	Véloc. max/min (cm.s <sup>-1</sup> )	Pente		PF=0 (mmHg)
1	3	3,7	111	96	89/73	98/59	1,7	1560	2460	54	40	35,8	86/32	92/19	1,2	21,5	0,95
2	1	4,5	97	95	71/66	78/59	2,7	-	-	-	-	43,4	69/44	68/21	1,5	26,7	0,97
3	5	3,5	125	89	102/76	116/58	2,2	1650	2210	46	51	48	96/56	98/39	1,1	14,3	0,93
4	5	2	112	104	71/58	55/41	1,2	1960	2200	68	44	27,5	80/47	59/23	0,9	14,6	0,62
5	3	3,3	106	97	75/61	71/40	1,5	1280	1440	40	72	30,7	78/35	66/18	1	19	0,85
6	3	3,5	116	85	82/71	82/62	1,6	1480	1640	46	57	33	72/24	63/6	0,9	10,3	0,95
7	4	2,3	117	93	105/93	143/99	3,1	2150	2320	69	43	59	103/53	90/15	1,2	21	0,92
8	5	3	91	99	66/54	51/33	1,1	1800	1360	65	50	22,8	81/33	40/6	0,6	21	0,91
9	2	2	108	114	99/86	71/48	1,7	2600	2460	90	43	58,4	96/37	88/23	0,9	13,6	0,96
Moy ± SD	3,4 ± 1,3	3,1 ± 1	109 ± 10	97 ± 8	84/71	85/55	1,9 ± 0,7	1810 ± 393	2011 ± 427	60 ± 15	50 ± 9	39,8 ± 13	85/40	74/19	1 ± 0,3	18 ± 4,8	0,89 ± 0,1

Date : date de transplantation (ans) ; HTA : hypertension artérielle ; Vx : vaisseau étudié ; RFC : réserve de flux coronaire ; PAM : pression aortique moyenne (mmHg) ; FC : fréquence cardiaque (batt/min) ; Pr. Ao max/min : intervalle de pression aortique diastolique sur lequel est étudiée la relation pression-vélocité ; Véloc. : vélocité du flux ; T1 : constante T de relaxation diastolique ventriculaire gauche ; PF = 0 : pression coronaire à flux zéro ; les valeurs de la pente s'expriment en cm.s<sup>-1</sup>, mmHg<sup>-1</sup>, celles des pics + et - dp/dt en mmHg.s<sup>-1</sup>.

artères sténosées, de l'ordre de 28 %, comparative-ment aux vaisseaux angiographiquement normaux (22 %) (NS).

En outre, une haute reproductibilité interobservateur a été obtenue, comme le montre la valeur de la différence moyenne observée (0,004 ± 0,05) et celle du coefficient de corrélation existant entre les mesures de la pente, déterminées indépendamment par 2 opérateurs sur 10 vaisseaux sélectionnés au hasard dans la population de l'étude (r = 0,99 ; p < 0,0001).

## DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'applicabilité et la reproductibilité en pratique courante dans un laboratoire de cathétérisme interventionnel, de la relation instantanée pression-vélocité hyperémique, comme une alternative à la mesure de réserve coronaire.

La réserve coronaire permet d'apprécier indirectement la sévérité d'une sténose située sur l'un des principaux vaisseaux épicaudiques [19]. Elle correspond pour une pression de perfusion donnée, au rapport du flux coronaire en phase hyperémique sur le flux basal. Dans les conditions basales, le flux sanguin coronaire n'est modifié que pour des sténoses sévères de l'ordre de 85 % du diamètre de référence. À l'opposé, la réserve coronaire qui évalue la capacité d'augmentation du flux en réponse à un effort ou une vasodilatation pharmacologiquement induite, est plus précocement altérée pour des sténoses de sévérité moindre [20]. Le concept de réserve coronaire est séduisant pour le clinicien parce qu'il représente un moyen de quantifier la sévérité fonctionnelle d'une lésion en

appréciant son retentissement hémodynamique lié à la géométrie de la sténose. De nombreux auteurs ont montré que la diminution de la réserve du flux était proportionnelle à la sévérité de la sténose [9, 21, 22]. Il existe cependant certaines limites physiologiques au concept de réserve coronaire susceptibles de restreindre son utilité en pratique clinique courante. En effet, dans des conditions physiologiques variables ou d'un patient à l'autre, la réserve du flux coronaire ne reflète pas de façon fiable et spécifique la sévérité fonctionnelle de la sténose, parce qu'il peut être modifié par des facteurs hémodynamiques indépendants de la géométrie de la sténose et qu'il nécessite, en outre, d'être rapporté à la masse myocardique perfusée. La valeur de réserve du flux coronaire peut ainsi varier avec la fréquence cardiaque, la pression de perfusion aortique, l'état contractile, la présence d'un infarctus, d'une myocardiopathie hypertrophique ou d'un réseau collatéral [23]. En fait, tout facteur pouvant modifier l'un ou l'autre des flux basal ou hyperémique conduit à affecter la valeur de la réserve coronaire. L'aptitude à mesurer les valeurs absolues des flux basal et hyperémique en tenant compte de la masse myocardique perfusée serait la condition préalable nécessaire à une interprétation fiable de la réserve coronaire.

Les limites de la réserve de flux coronaire ont incité les opérateurs à rechercher de nouveaux indices permettant l'évaluation de la sévérité de la sténose. Une méthode plus facilement applicable, basée sur l'évaluation simultanée de la pression aortique proximale et la vélocité du flux coronaire a été proposée par Mancini et coll. [10, 11]. Ces auteurs ont mesuré la pente de la relation entre flux coronaire instantané et pression aortique chez 43 chiens à 5 niveaux différents de pression de perfusion et en induisant des sténoses coronaires de sévérité croissante. Les pentes de



la relation pression-vélocité ont été comparées à un index de conductance myocardique obtenu à partir de l'étude de microsphères marquées. Les pentes caractérisant la relation instantanée entre flux coronaire en phase hyperémique et pression de perfusion étaient indépendantes de la fréquence cardiaque, de la pression télédiastolique ventriculaire gauche et de la pression aortique moyenne. La diminution de la valeur de la pente pour des sténoses de sévérité croissante était étroitement corrélée avec les mesures de perfusion myocardique transmurales et sous-endocardiques dérivées des microsphères marquées. Enfin, il s'est avéré que cet indice permettait une estimation plus sensible du degré de sténose que la réserve coronaire traditionnelle.

Les résultats rapportés ici semblent prouver que la relation pression-vélocité du flux coronaire peut être mesurée de façon fiable avec une bonne reproductibilité en pratique clinique. Ils confirment en outre les résultats observés sur les modèles expérimentaux en particulier les valeurs significativement plus basses de la pente de la relation pression-vélocité dans les vaisseaux sténosés. Les premières observations chez l'homme ont été rapportées par Dole et coll. [24] et concernaient une série de 10 interventriculaires antérieures angiographiquement normales. La vasodilatation était réalisée par l'injection de produit de contraste et les valeurs observées de la pente étaient de  $0,80 \pm 0,48 \text{ cm.s}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$ . Cette divergence de résultat est très certainement liée à une vasodilatation sous-maximale n'aboutissant qu'à une élévation de 2,5 fois le débit basal.

En dehors de l'intérêt que peut présenter l'étude de la pente de la relation pression-vélocité dans sa capacité à juger la sévérité fonctionnelle d'une sténose, certains travaux se sont attachés à étudier sa dépendance vis-à-vis des variables hémodynamiques affectant les mesures traditionnelles de la réserve coronaire. Récemment Cleary et coll. se sont proposés d'analyser les effets induits par des facteurs susceptibles de modifier le travail myocardique tout en maintenant une pression artérielle moyenne stable [25]. Ils ont ainsi montré que la pente de la relation instantanée pression-vélocité offrait une alternative hémodynamiquement stable de mesure de la réserve vasculaire, indépendante de la contractilité, du remplissage ventriculaire gauche et de modifications modérées de la fréquence cardiaque.

Les résultats observés dans notre étude semblent corroborer ces observations, puisqu'aucune relation d'interdépendance n'a pu être mise en évidence entre la pente de la relation pression-vélocité et la fréquence cardiaque, la pression aortique moyenne ou les facteurs de contractilité myocardique et de relaxation ventriculaire. La confirmation chez l'homme de ces hypothèses nécessiterait cependant un échantillon de plus grande taille et surtout un éventail de valeurs plus étendu concernant les variables hémodynamiques étudiées.

L'analyse de régression linéaire utilisée pour étudier la relation pression-vélocité fait cependant l'objet de quelques réserves. En effet, l'extrapolation linéaire de la pente de la relation pression-vélocité au cours de cycles cardiaques sinusaux normaux surestime, semble-t-il, la valeur de la pression à flux 0, suggérant qu'un modèle curvilinéaire puisse être plus approprié pour décrire cette relation sur un échantillon plus large de pressions et de vélocités. Les travaux expérimentaux de Klocke et coll. font état d'une relation pression-vélocité concave vers l'axe du flux, avant et après vasodilatation [26]. La relation est ainsi mieux décrite par un modèle d'équation du deuxième degré que par une équation linéaire.

Les valeurs de  $P_f = 0$  systématiquement supérieures à celles des pressions de l'oreillette droite et de remplissage ventriculaire gauche ont été mises sur le compte des effets de compliance observés au niveau du lit capillaire coronaire distal pendant la décroissance de la pression de perfusion [27]. En fait, ces effets de compliance sont effectivement responsables d'une surestimation de  $P_f = 0$  de l'ordre de 6 mmHg à l'état basal et de 2 à 4 mmHg pendant la vasodilatation, mais ne permettent pas à eux seuls d'expliquer la valeur de  $P_f = 0$  [28]. D'autres facteurs que le tonus vasomoteur, comme la pression diastolique tissulaire intramyocardique sont peut-être impliqués dans sa genèse.  $P_f = 0$  pourrait être un déterminant important de la pression coronaire conduite, représentant la contrepression s'opposant au flux coronaire. L'adaptation de  $P_f = 0$  pourrait ainsi être impliquée dans le contrôle du flux sanguin coronaire dans les conditions physiologiques, à un degré moindre cependant que celui des résistances vasculaires. Les données chez le chien ont suggéré que l'autorégulation du flux coronaire était associée à des modifications de la pente et de  $P_f = 0$  et qu'une diminution de  $P_f = 0$  intervenait en partie comme mécanisme compensatoire, permettant de maintenir le flux coronaire en présence d'une sténose [29]. À ce titre,  $P_f = 0$  jouerait un rôle dans la régulation du flux coronaire au cours des variations du tonus vasomoteur.

La limitation du flux myocardique étant directement proportionnelle à la chute de pression à travers la sténose, une analyse plus précise de son retentissement fonctionnel consisterait à étudier la relation gradient de pression-vélocité. En effet les mesures combinées du gradient de pression trans-sténotique et de la vélocité distale du flux hyperémique, peuvent fournir une interprétation plus exacte des caractéristiques hémodynamiques de la lésion, et permettre d'apprécier dans le même temps l'intégrité fonctionnelle de la microcirculation, l'autre déterminant de la résistance du flux coronaire [30].

La mesure de la pente de la relation pression-vélocité devrait dans l'absolu être rapportée à la masse myocardique perfusée. De la même façon, la vélocité maximale en phase hyperémique devrait être rapportée à la surface intraluminaire mesurée au site de

l'enregistrement du flux. Ces limites peuvent en partie expliquer l'absence de corrélation observée entre la pente de la relation pression-vélocité et la surface intraluminaire des vaisseaux angiographiquement normaux d'une part, ainsi qu'entre la pente et le pourcentage de sténose d'autre part. En outre, la présence même du guide doppler susceptible de réduire le calibre du vaisseau, peut constituer une limite méthodologique supplémentaire.

### CONCLUSION

Cette étude rapporte l'application chez l'homme d'une nouvelle approche méthodologique décrite précédemment par Mancini et coll. [10, 11]. La miniaturisation des capteurs de vélocité de flux rend aujourd'hui cette approche applicable en pratique courante dans un laboratoire de cathétérisme. Les résultats initiaux des valeurs de la pente de la relation instantanée pression-vélocité et de la pression à flux zéro rapportés ici, suggèrent que cette technique est applicable avec une bonne reproductibilité, permettant l'évaluation de la réserve coronaire indépendamment des variables hémodynamiques, par des moyens jusqu'alors réservés aux modèles expérimentaux.

### Summary

**Instantaneous Pressure-Velocity Relationship in Coronary Flow: an Alternative to Measuring Coronary Reserve. A Study of the Feasibility and Reproducibility of the Method.** N. Meneveau, C. Di Mario, R. Gil, P. de Jaegere, P.J. de Feyter, J. Roelandt and P.W. Serruys.

Animal experimentation has shown that the instantaneous pressure-velocity of coronary blood flow in the hyperaemic phase has a linear relationship. The slope of this regression evaluates coronary reserve independently of haemodynamic variables and the X-intercept (zero flow pressure or  $P_f = 0$ ) determines the intra-myocardial back pressure which could influence the regulation of coronary flow. The object of this study was to evaluate the instantaneous pressure-velocity relationship of coronary flow in clinical practice and to analyse the reproducibility of this parameter. Forty-nine patients were divided into two groups, depending on whether their coronary arteries were angiographically normal ( $n = 34$ ) or atheromatous with stenosis  $\geq 35\%$  of the reference diameter ( $n = 15$ ). Recordings of coronary flow velocity were made with a Doppler transducer mounted on a 0.018 inch guide wire. The slope of the diastolic linear segment of the pressure-velocity relationship was determined at the peak of papaverine-induced vasodilation from 4 consecutive cycles by a regression analysis. The pressure value at 0 flow was obtained by extrapolation of the regression slope to the axis of aortic perfusion pressure.

A good quality spectral recording allowing reliable analysis of the velocity profile was obtained in 88% of cases (44/49). The high values of the correlation coefficient observed with each measurement of the slope confirm the applicability of linear regression analysis to the pressure-velocity relationship. The slope of the pressure-velocity relationship was significantly lower in patients with coronary stenosis ( $1.7 \pm 0.7$  cm/s/mmHg in normal vessels versus  $0.7 \pm 0.3$  cm/s/mmHg in stenotic arteries,  $p < 10^{-4}$ ), and, similarly, the pressure at zero flow was also reduced ( $36.9 \pm 16$  mmHg versus  $25.5 \pm 12$  mmHg,  $p = 0.03$ ). A statistically significant correlation was observed between the slope values and coro-

nary flow reserve but no correlation was demonstrated between the slope and intraluminal surface area of angiographically normal coronary arteries or the slope and degree of stenosis of atheromatous vessels. The linear regression slope and the pressure at zero flow were lower when the pressure-velocity relationship was measured during long diastolic periods induced by the injection of adenosine. In addition, the curvilinear appearances of the pressure-velocity relationship observed during these long periods suggest that the linear regression model is not applicable throughout the whole range of pressures and velocities, especially for the lowest values. The slope of the pressure-velocity relationship was independent of heart rate, mean aortic pressure and parameters of left ventricular contractility and relaxation. The cycle-to-cycle variabilities of the slope and the zero flow pressure were 14 and 22% in normal vessels and 16 and 28% in diseased vessels. The interobserver reproducibility of slope measurement was high: in 10 randomly selected arteries, the mean difference and correlation coefficient were  $0.004 \pm 0.05$  and 0.99 ( $p < 10^{-5}$ ) respectively.

These results suggest that the study of instantaneous pressure-velocity relationships is applicable clinically with excellent reproducibility, providing a means of evaluating coronary reserve by methods previously considered to be reserved for experimental models.

*Arch Mal Cœur* 1993; 86: 975-85.

### Références

1. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987; 76: 245-53.
2. Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML et al. The effect of coronary angioplasty on coronary blood flow reserve. *Circulation* 1988; 71: 873-85.
3. Serruys PW, Juilliere Y, Zijlstra F et al. Coronary blood flow velocity during percutaneous transluminal coronary angioplasty as a guide for assessment of the functional result. *Am J Cardiol* 1988; 61: 253-9.
4. Serruys PW, Zijlstra F, Lanman GJ, Reiber JHC, Beatt K, Roelandt J. A comparison of 2 methods to measure CFR in the setting of coronary angioplasty: intracoronary blood flow measurements with a Doppler catheter, and digital subtraction cineangiography. *Eur Heart J* 1989; 10: 725-36.
5. Serruys PW, Hermans WRM, Zijlstra F, De Feyter PJ. Coronary Doppler. In: Topol EJ. Textbook of interventional cardiology. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 768-798.
6. Serruys PW, Di Mario C, Kern MJ. Intracoronary doppler. In: Textbook of interventional cardiology. Philadelphia: WB Saunders, 1993 (in press).
7. Kern MJ, Deligonul U, Vandormael M et al. Impaired coronary vasodilator reserve in the immediate postcoronary angioplasty period: analysis of coronary artery flow velocity indexes and regional cardiac venous efflux. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 860-72.
8. Segal J, Kern MJ, Scott NA et al. Alterations of phasic coronary artery flow velocity in humans during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 276-86.
9. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 459-74.
10. Mancini GBJ, Cleary RM, DeBoe SF, Moore NB, Gallagher KP. Instantaneous hyperemic flow-versus-pressure slope index: microsphere validation of an alternative to measures of coronary reserve. *Circulation* 1991; 84: 862-70.
11. Mancini GBJ, McGillem MJ, DeBoe SF, Gallagher KP. The diastolic hyperemic flow versus pressure relation: a new index of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation* 1989; 80: 941-50.
12. Klocke FJ, Mates RE, Cauty JM, Ellis AK. Coronary pressure-flow relationships. Controversial issues and probable implications. *Circ Res* 1985; 56: 311-23.

13. Zijlstra F, Serruys PW, Hugenholtz PG. Papaverine : the ideal coronary vasodilator for investigating coronary flow reserve? A study of timing, magnitude, reproducibility and safety of the coronary hyperemic response after intracoronary papaverine. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986; 12: 298-303.
14. Zijlstra F, Reiber JHC, Serruys PW. Does intracoronary papaverine dilate epicardial coronary arteries? Implications for the assessment of coronary flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988; 14: 1-6.
15. Doucette JW, Douglas Corl P, Payne HP et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992; 85: 1899-911.
16. Di Mario C, Hermans WRM, Rensing BJ, Serruys PW. Calibration using angiographic catheters as scaling devices. Importance of filming the catheters not filled with contrast medium. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1377-8.
17. Haase J, Di Mario C, Slager CJ et al. In-vivo validation of on-line and off-line geometric coronary measurements using insertion of stenosis phantoms in porcine coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 27: 16-27.
18. Reiber JHC, Serruys PW, Koojman CJ et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 1985; 71: 280-8.
19. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-94.
20. Klocke FJ. Cognition in the era of technology: «seeing the shades of gray». *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 763-69.
21. Sugawara M. Stenosis: theoretical background. In: Sugawara M, Kajiyama F, Kitabatake A, Matsuo H eds. *Blood flow in the heart and large vessels*. Tokyo-Berlin-New York: Springer-Verlag, 1989: 91 p.
22. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 723-32.
23. Mancini GBJ. Quantitative coronary arteriographic methods in the interventional catheterization laboratory: an update and perspective. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: B 23-B 33.
24. Dole WP, Richards KL, Alexander GM, Campbell AB, Hartley CG, Bishop VS. Diastolic coronary artery pressure-flow relationship in conscious man. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 548-54.
25. Cleary RM, Ayon D, Moore NB et al. Tachycardia, contractility and volume loading after conventional indexes of coronary flow reserve, but not the instantaneous hyperemic flow versus pressure slope index. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1261-9.
26. Klocke FJ, Weinstein IR, Klocke JF et al. Zero-flow pressures and pressure-flow relationships during single long diastoles in the canine coronary bed before and during maximum vasodilation. *J Clin Invest* 1981; 68: 970-80.
27. Bellamy RF. Diastolic coronary artery pressure-flow relations in the dog. *Circ Res* 1978; 43: 92-101.
28. Eng C, Jentzer HI, Kirk ES. Coronary capacitive effects on estimates of diastolic critical closing pressures. *Circ Res* 1982; 50: 334-41.
29. Dole WP, Bishop VS. Influence of autoregulation and capacitance on diastolic coronary artery pressure-flow relationships in the dog. *Circ Res* 1982; 51: 261-70.
30. Serruys PW, Di-Mario C, Meneveau N et al. Intracoronary pressure and flow velocity from sensor-tip guidewires. A new methodological comprehensive approach for the assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993 (in press).