


# PHYSIO DAY

JOURNÉES DE PHYSIOLOGIE  
EN CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

 Action cœur  
Academic Research Organization  
Allies in Cardiovascular Trials, Initiatives and Organized Networks Cœur



## LA FFR VIRTUELLE POUR ÉVALUER LA LÉSION NON COUPABLE DU SCA

**Dr. Anne BELLEMAIN-APPAIX**

*(CH Antibes-Juan Les Pins, GHT Sophia Vallée du Var)*

*ACTION Study Group*

*Vendredi 5 Avril 2024; 14:40-14:52 (+8 min de discussion)*

**5 & 6 AVRIL 2024**

**HÔTEL SHERATON · NICE**



# LÉSIONS NON COUPABLES DES SCA

- FAUT-IL / POURQUOI FAIRE UNE QFR
- QUAND FAIRE UNE QFR: FIABILITÉ EN AIGU / ÉTAT STABLE
- PARTICULARITÉS QFR DU SCA (NITRÉS, MICROCIRCULATION, NÉCROSE)
- PERSPECTIVES ET CONCLUSION

# Modélisation QFR: FAVOR Pilot Study

**QFR = 3D QCA (2 angios >25°) + équation mathématique**

**(« dynamique des fluides rapide hors hyperhémie »)**

Calcul de chute de pression / variations morphologiques arbre coronaire

Pression distale (Pd) = P proximale – accumulation de la chute de pression

Intégration du volume myocardique perfusé

**QFR = Pd / Pa**

## 3 modélisations du flux en hyperhémie

-fixed-flow QFR (fQFR): flux hyperhémique moyen du patient 0.35m/s.

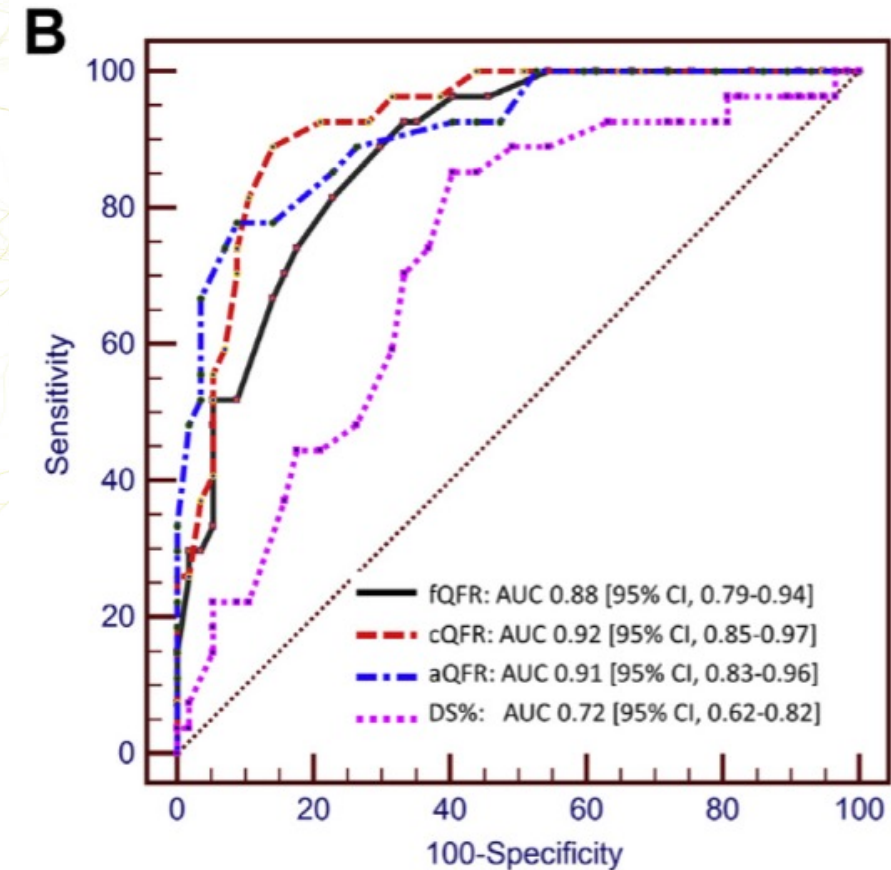
-contrast-flow QFR (cQFR): TIMI frame count modifié + modélisation du flux en hyperhémie

-adenosine-flow QFR (aQFR): vélocité de flux en hyperhémie

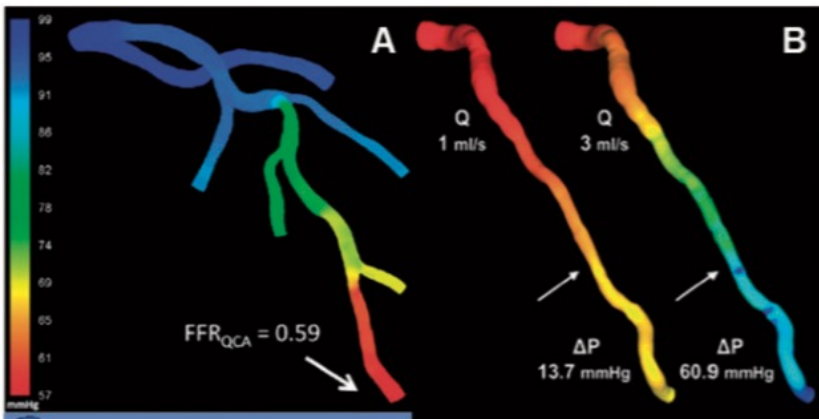
cQFR et aQFR > fQFR comparé à la FFR

cQFR vs aQFR: NS : **contrast QFR recommandé**

QFR = Quantitative Flow Ratio

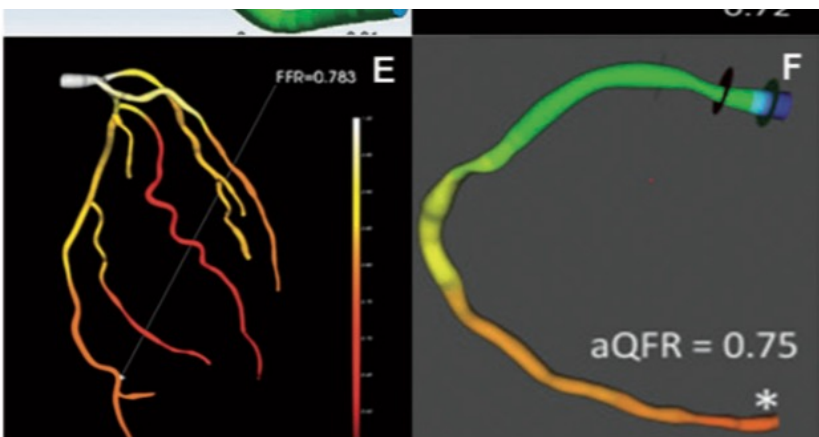


# FFR VIRTUELLE

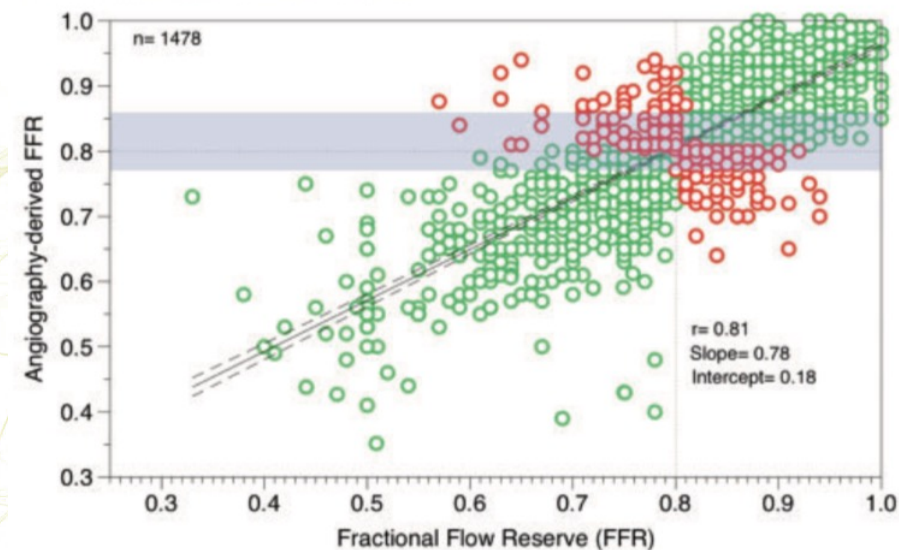


## MÉTA-ANALYSE FFR ANGIO:

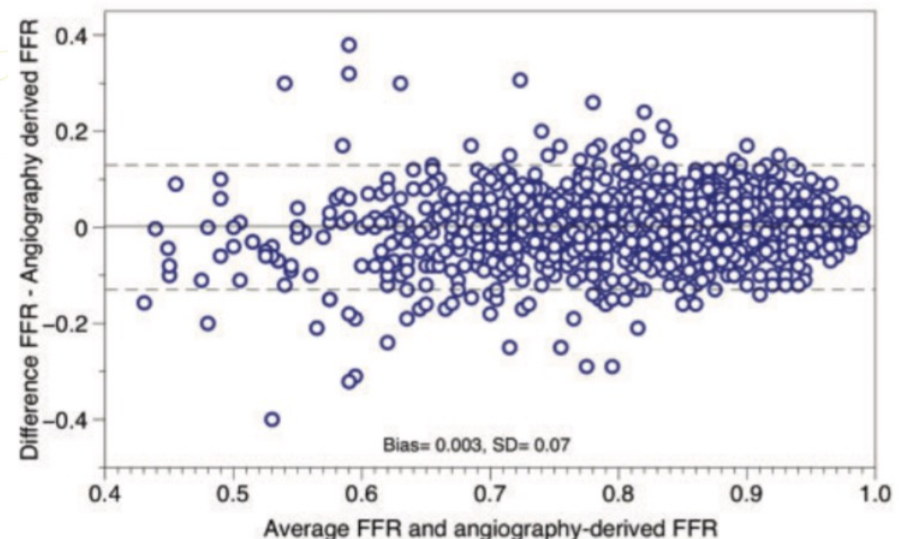
- i) FIABLE / FFR: Se et Spe /MALADIE CORONAIRE STABLE
- ii) Similaire selon méthode: dynamique des fluides ou formule mathématique
- iii) QFR: analyse online = off-line pour prédire la FFR
- iv) Quelque soit le software
- v) Zone grise / haute Se et Spe



## A Linear regression analysis



## B Bland-Altman analysis



**Take home figure** Technologies available for angiography-derived fractional flow reserve calculation. (A) Simulated pressure distribution at hyperaemia. (B) Pressure distribution in a colour-coded map for two different flow rates (Q), which resulted in a pressure gradient ( $\Delta P$ ) of 13.7 and 60.9 mmHg. (C) Virtual fractional flow reserve. (D) fractional flow reserve angio. (E) Fractional flow reserve angio (CathWorks, Kfar-Saba, Israel) with the inclusion of bifurcation and the entire coronary tree. (F) Quantitative flow ratio (QFR; Medis medical imaging systems, Leiden, the Netherlands). \*distal point FFR. Reproduced with permissions of Tu et al.<sup>14,16</sup>; Papafaklis et al.<sup>15</sup>; Morris et al.<sup>22</sup>; Trobs et al.<sup>23</sup> and Kornowski et al.<sup>24</sup>.

# QFR: applications cliniques ; seuil

FFR = Fractional flow reserve  
QFR: Quantitative flow ratio

## Approche hybride QFR-FFR (pour QFR Se et Spé ≥95%)

QFR ≤ 0,77 : revascularisation

QFR ≥ 0,87 : TT médical

QFR 0,78-0,86: FFR

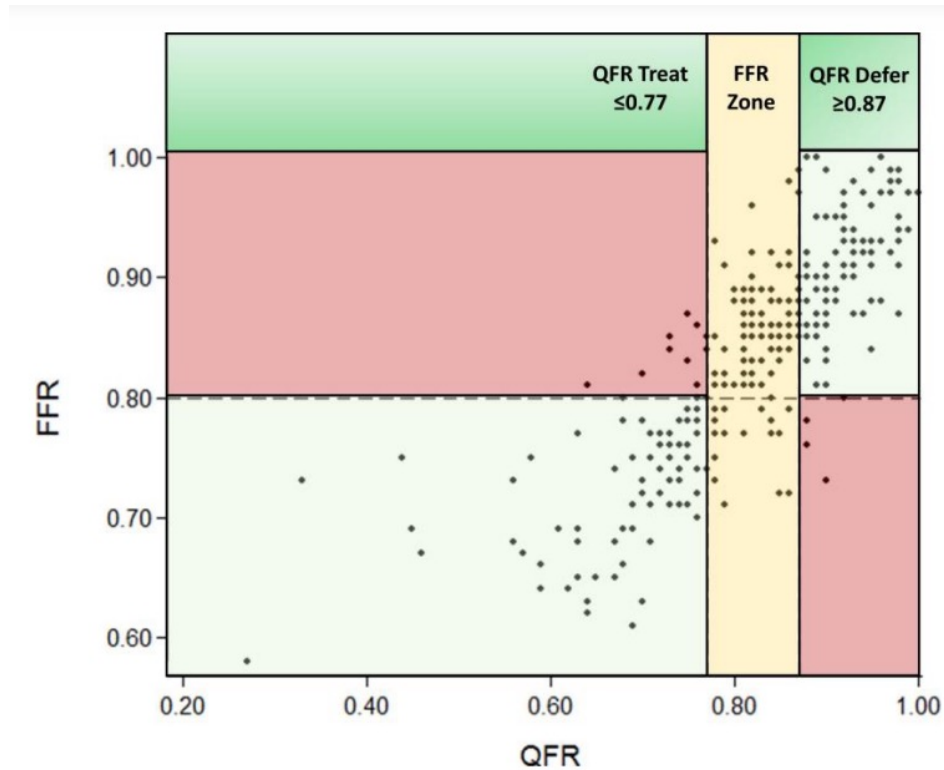


Figure S6. Per-patient level diagnostic performance of corelab-QFR and in-procedure QFR.

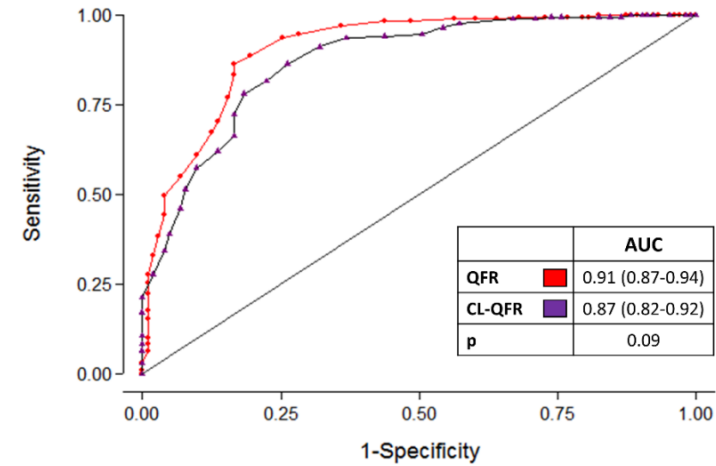
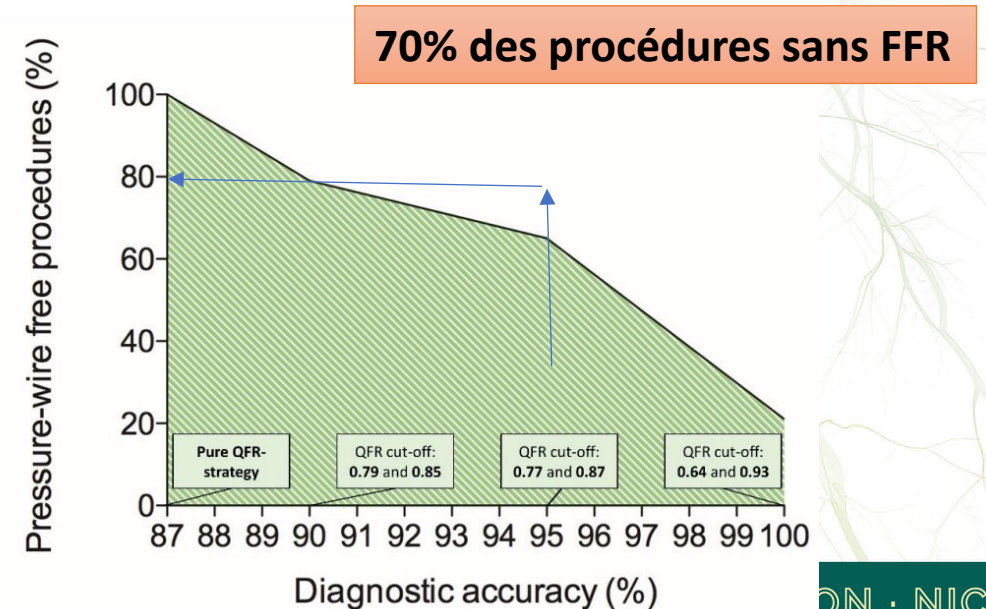


Figure S9. QFR-FFR hybrid strategy.



\*The FAVOR II Europe-Japan Study, J Am Heart Assoc. 2018;7: e009603.

# QFR ET ÉVÈNEMENTS CLINIQUES: MALADIE CORONAIRE STABLE

Pas/ aFFR

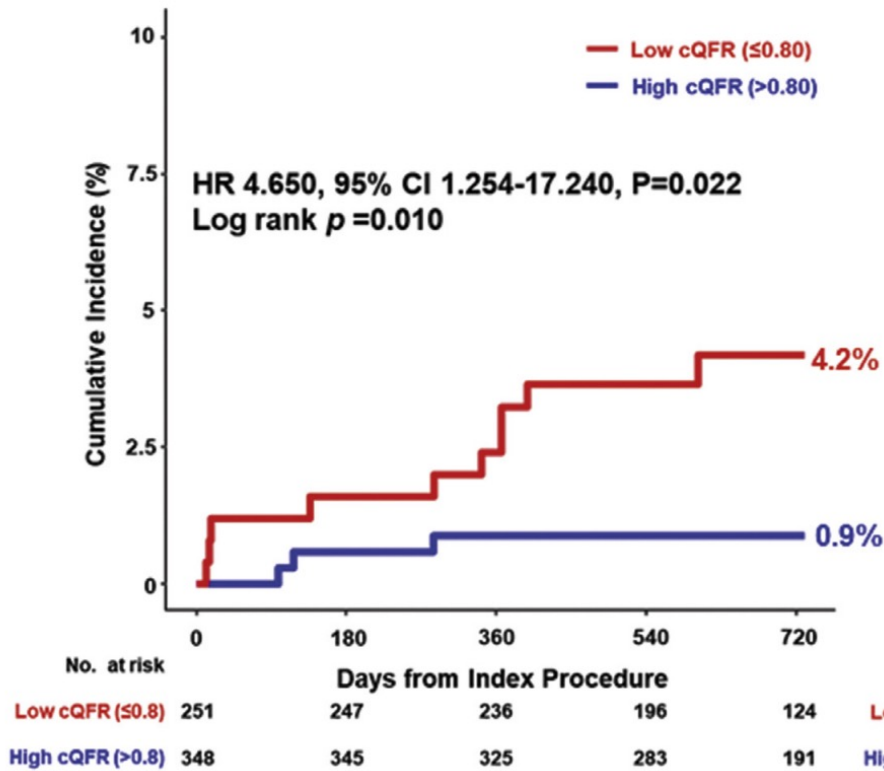
QFR basse 3 Vaisseaux: facteur indépendant de MACEs (549 patients SCAD, HR= 0.971) <sup>1</sup>  
 Cut off 0.89 post PCI pour prédire les MACEs , > 0,90: bon pronostique

Valeur prédictive de MACEs QFR = FFR<sup>2</sup> (registre multicentrique) (0.672 versus 0.643, p = 0.147) <sup>2</sup> et > angio et Pd/Pa\*

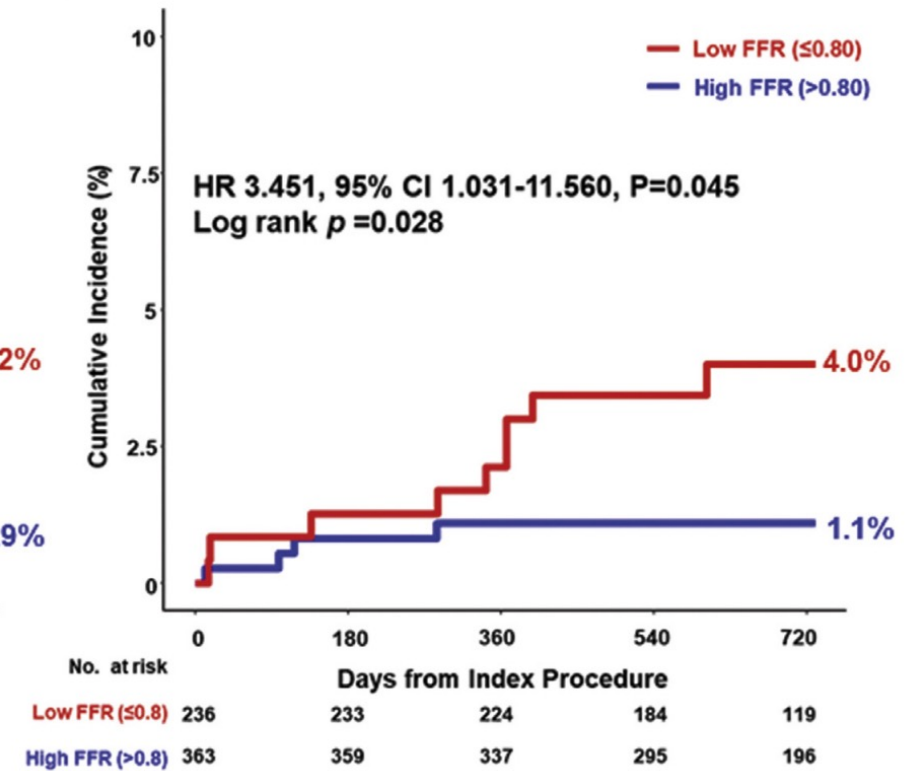
MACEs à 2 ans:  
 décès CV, TV-MI, TLR

\* Fiabilité identique NCL SCA et  
 maladie coronaire stable

A. Contrast QFR



B. FFR



1. Hamaya *EuroIntervention*. 2019;15:180-

2. Choi *Int J Cardiol*. 2021;325:23-29.

Diagnostic performance of contrast quantitative flow ratio according to subgroup.

Subgroup	Correlation coefficient	P value for comparison	AUC	P value for comparison	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	+LR	–LR	Diagnostic accuracy
ACS non-culprit (n=153)	0.871	0.532	0.955	0.823	95.9	88.6	88.8 (81.8–95.7)	95.9	8.42	0.05	92.2
SIHD (n=446)	0.856		(0.924–0.987)		(91.5–100)	(81.6–95.6)		(91.3–100)	(4.55–15.61)	(0.02–0.14)	(86.7–95.9)
Previous MI (n=30)	0.838	0.660	0.922	0.580	92.9	87.5	86.7 (69.5–100)	93.3	7.43	0.08	90.0
No previous MI (n=569)	0.862		(0.808–100)		(79.4–100)	(71.3–100)		(80.7–100)	(2.02–27.38)	(0.01–0.55)	(73.5–97.9)
DM (n=190)	0.854	0.699	0.955	0.927	90.5	94.3	92.7 (87.0–98.3)	92.6	15.98	0.10	92.6
Non-DM (n=409)	0.863		(0.925–0.984)		(84.2–96.8)	(89.9–98.7)		(87.7–97.5)	(7.33–34.88)	(0.05–0.20)	(88.0–95.9)
Male (n=458)	0.860	0.787	0.952	0.723	92.0	88.9	85.1 (80.2–90.1)	94.1	8.31	0.09	90.2
Female (n=141)	0.853		(0.933–0.970)		(88.1–95.9)	(85.2–92.7)		(91.3–97.0)	(5.91–11.68)	(0.06–0.15)	(87.1–92.7)
LM or LAD (n=357)	0.872	0.309	0.948	0.383	91.9	90.3	89.8 (85.3–94.2)	92.3	9.44	0.09	91.0
Non-LAD (n=242)	0.850		(0.926–0.971)		(87.8–95.9)	(86.0–94.5)		(88.4–96.2)	(6.07–14.68)	(0.05–0.15)	(87.6–93.8)
Lesion length ≥ 20mm (n=313)	0.857	0.597	0.946	0.757	94.3	86.5	87.6 (82.6–92.5)	93.8	7.00	0.07	90.4
Lesion length < 20mm (n=286)	0.845		(0.922–0.971)		(90.6–97.9)	(81.2–91.9)		(89.8–97.7)	(4.70–10.44)	(0.04–0.13)	(86.6–93.4)
			(0.941–0.983)		(85.6–98.8)	(87.5–95.7)		(94.5–99.6)	(6.71–17.85)	(0.04–0.20)	(87.0–94.6)
			(0.924–0.993)		(84.2–99.5)	(91.5–99.8)		(91.5–99.8)	(8.07–55.28)	(0.03–0.22)	(89.1–97.5)
			(0.934–0.972)		(88.6–96.9)	(95.3–92.9)		(92.8–98.1)	(5.99–12.11)	(0.05–0.14)	(87.2–93.1)
			(0.924–0.971)		(88.8–95.8)	(87.4–93.6)		(92.5–97.2)	(7.00–13.46)	(0.05–0.13)	(88.6–93.4)
			(0.926–0.971)		(87.8–95.9)	(86.0–94.5)		(88.4–96.2)	(6.07–14.68)	(0.05–0.15)	(87.6–93.8)
			(0.926–0.978)		(83.2–96.5)	(88.0–95.5)		(93.2–98.7)	(6.90–17.36)	(0.06–0.21)	(88.2–94.8)

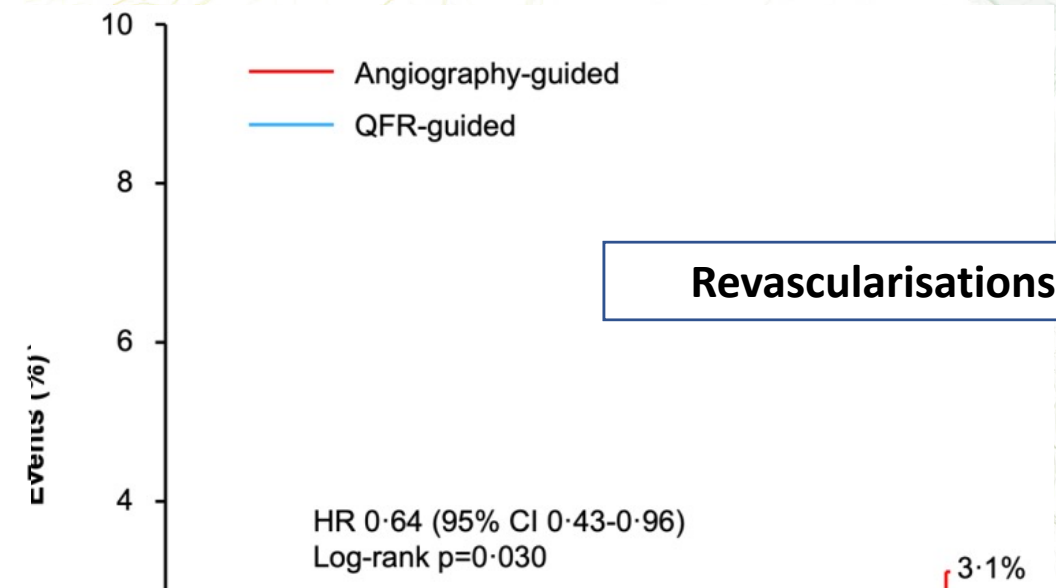
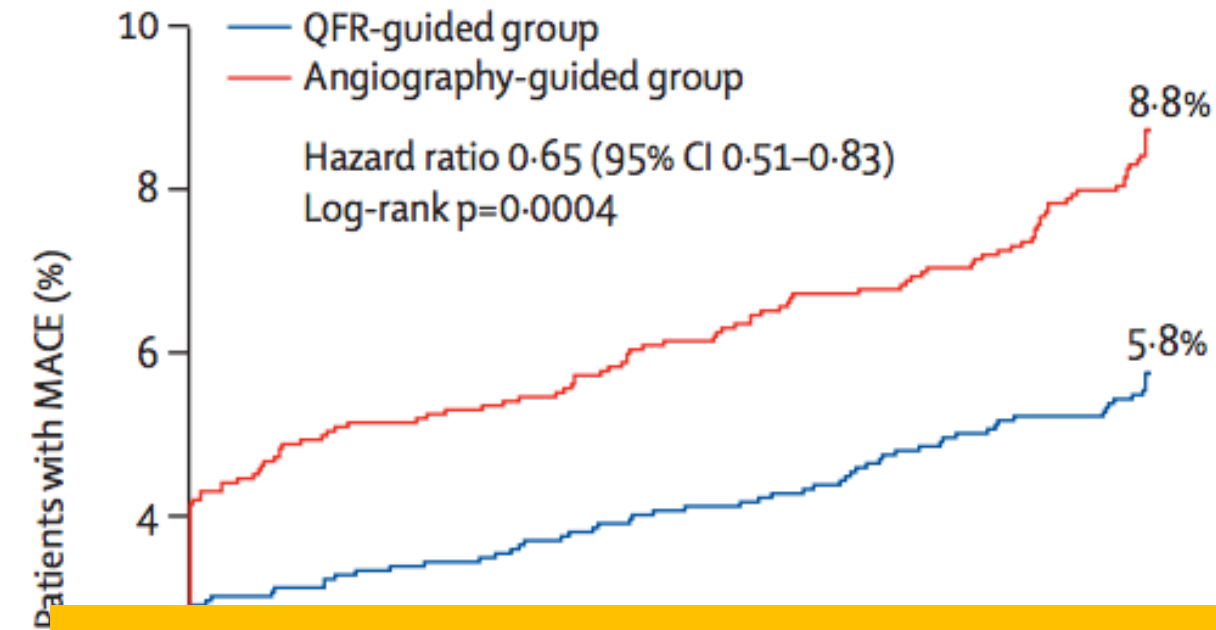
## QFR VS ANGIO GUIDED PCI: FAVOR III CHINA

Xu et al; Lancet. 2021 Dec 11;398(10317):2149-2159.

%DS 50-90 % (art  $\geq 2,5$  mm) **randomisés** PCI guidée par QFR (n = 1 913) vs guidé par angiographie seule (n = 1 912)

26 hôpitaux chinois. 33,9% Diabétiques, **63,5% SCA** (si IDM>72h: 5,5%)

QFR: analyse de tout l'arbre coronaire, ATC si QFR  $\leq 0,80$  ou sténose  $> 90$  % diamètre. Analyse en temps réel



**La QFR a modifié la stratégie prévue dans 1/4 des cas : - PCI, - de contraste :**

- 19,4% des lésions prévues pour angioplastie: non traitées post QFR
- 4,4% des lésions non prévues ont été dilatées

Plus de patients dans le bras QFR avec un score Syntax fonctionnel résiduel = 0 (88,1 % vs 82,2 % ; p < 0,0001)

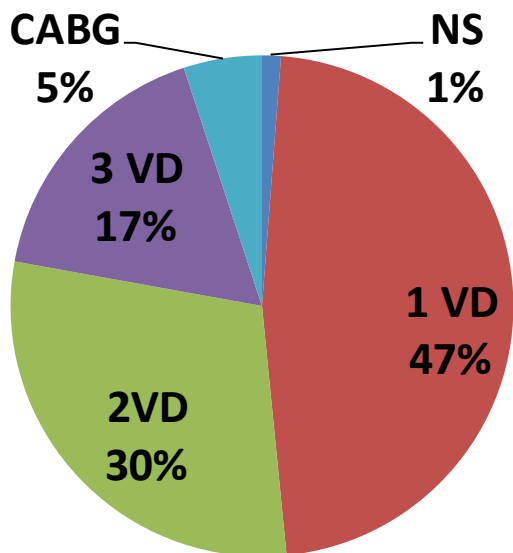


# MULTIVESSEL DISEASE AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

## STEMI patients

MVD = 30-50%

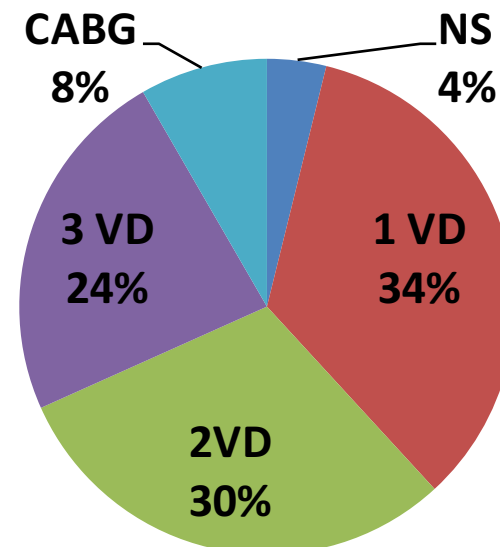
Lekston A et al. *Kardiol Pol* 2011  
Dziewierz A et al. *Am J Cardiol* 2010



## NSTEMI patients

MVD = 30-59%

Dellavalle A et al. *Ital Herat J* 2000  
TIMI IIIB. *Circulation* 1994  
FRISC II. *Lancet* 1999



QFR ?

Ref to Puymirat et al; FAST-MI 2010

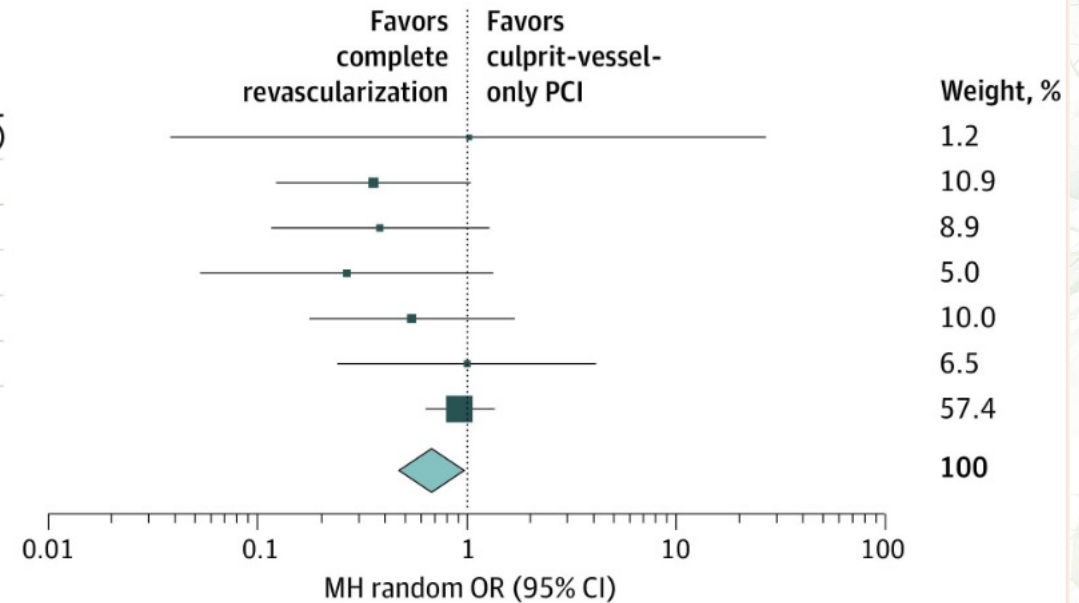
# META-ANALYSE revascularisation complète STEMI + MVD

**REVACULARISATION COMPLETE**

-31% décès CV  
-65% revascularisations  
-50% re-IDM

Source or study	Complete revascularization		Culprit-vessel-only PCI		MH random OR (95% CI)
	No. of events	Total No.	No. of events	Total No.	
HELP AMI, <sup>7</sup> 2004	1	52	0	17	1.02 (0.04-26.19)
Politi et al, <sup>8</sup> 2010	6	130	10	84	0.36 (0.13-1.03)
PRAMI, <sup>10</sup> 2013	4	234	10	231	0.38 (0.12-1.24)
CvLPRIT, <sup>13</sup> 2015	2	150	7	146	0.27 (0.05-1.31)
DANAMI-3-PRIMULTI, <sup>12</sup> 2015	5	314	9	313	0.55 (0.18-1.65)
COMPARE-ACUTE, <sup>15</sup> 2017	3	295	6	590	1.00 (0.25-4.03)
COMPLETE, <sup>4</sup> 2019	59	2016	64	2025	0.92 (0.64-1.32)
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>3191</b>	<b>106</b>	<b>3406</b>	<b>0.69 (0.48-0.99)</b>

Heterogeneity:  $\tau=0.03$ ;  $\chi^2_8=6.57$  ( $P=.36$ );  $I^2=9\%$   
Test for overall effect:  $z=1.99$  ( $P=.05$ )



## REVASC COMPLÈTE: RÉDUCTION:

-**décès CV** 2.5% vs 3.1%; OR, 0.69 [95% CI, 0.48-0.99];  $P = .05$ ;

-décès toute cause 4.5% vs 4.9% (OR, 0.84 [95% CI, 0.67-1.05];  $P = .13$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

-**composite décès CV ou re MI** : 7.3% vs 10.3%; OR, 0.69 [95% CI, 0.55-0.87];  $P = .001$

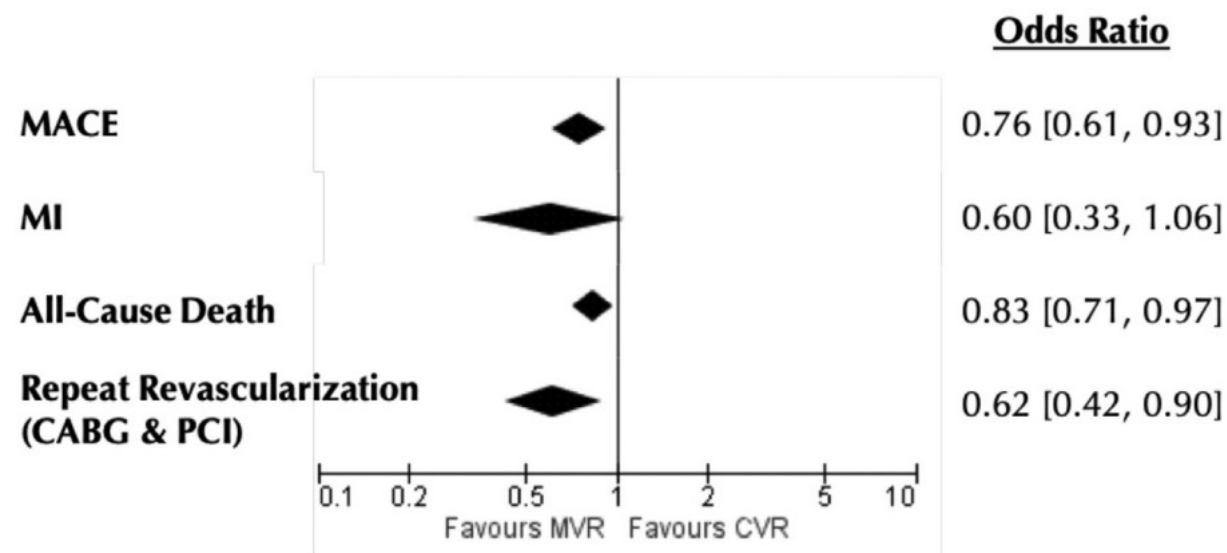
Pas d'hétérogénéité FFR-guided PCI (OR, 0.78 [95% CI, 0.43-1.44]) ou angiography-guided PCI (OR, 0.61 [95% CI, 0.38-0.97];  $P = .52$  pour interaction).

Bainey et al; JAMA Cardiol. 2020 Aug 1;5(8):881-888.

# NSTE ACS + MVD: REVASCULARISATION COMPLÈTE ?

Niveau de preuve plus faible

## Méta-analyse études post-hoc RCT et cohortes

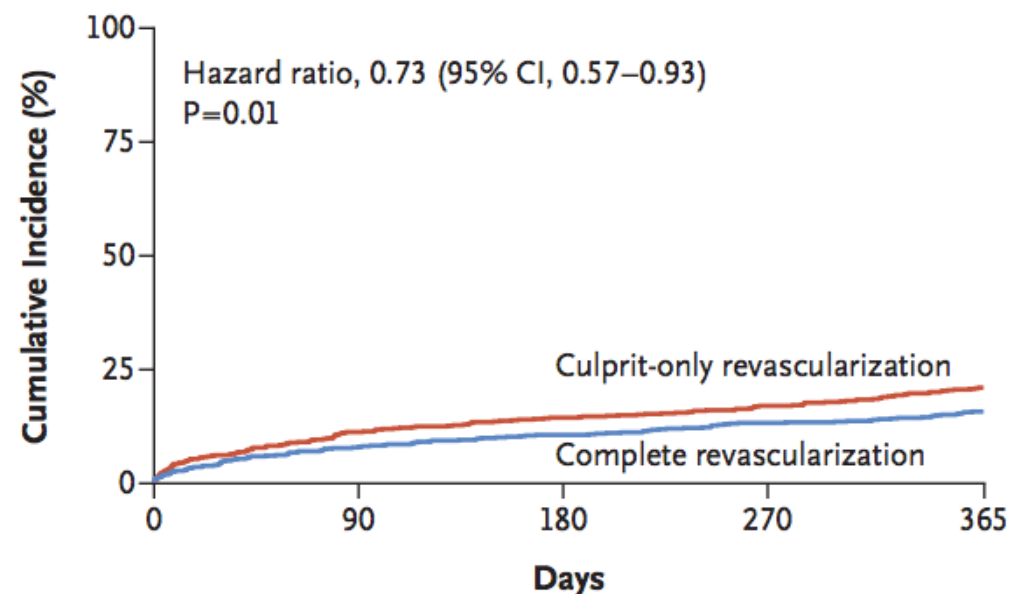


MVR = Multiple Vessel Revascularisation  
CVR = Culprit Vessel Revascularisation

## FIRE: RCT patients >75 ans, 65% NSTEMI

%DS = 50-99% et >2,5mm + FFR ≤ 0,8 ou iFR ≤ 0,89 ou QFR ≤ 0,80 (35%)  
index ou staged

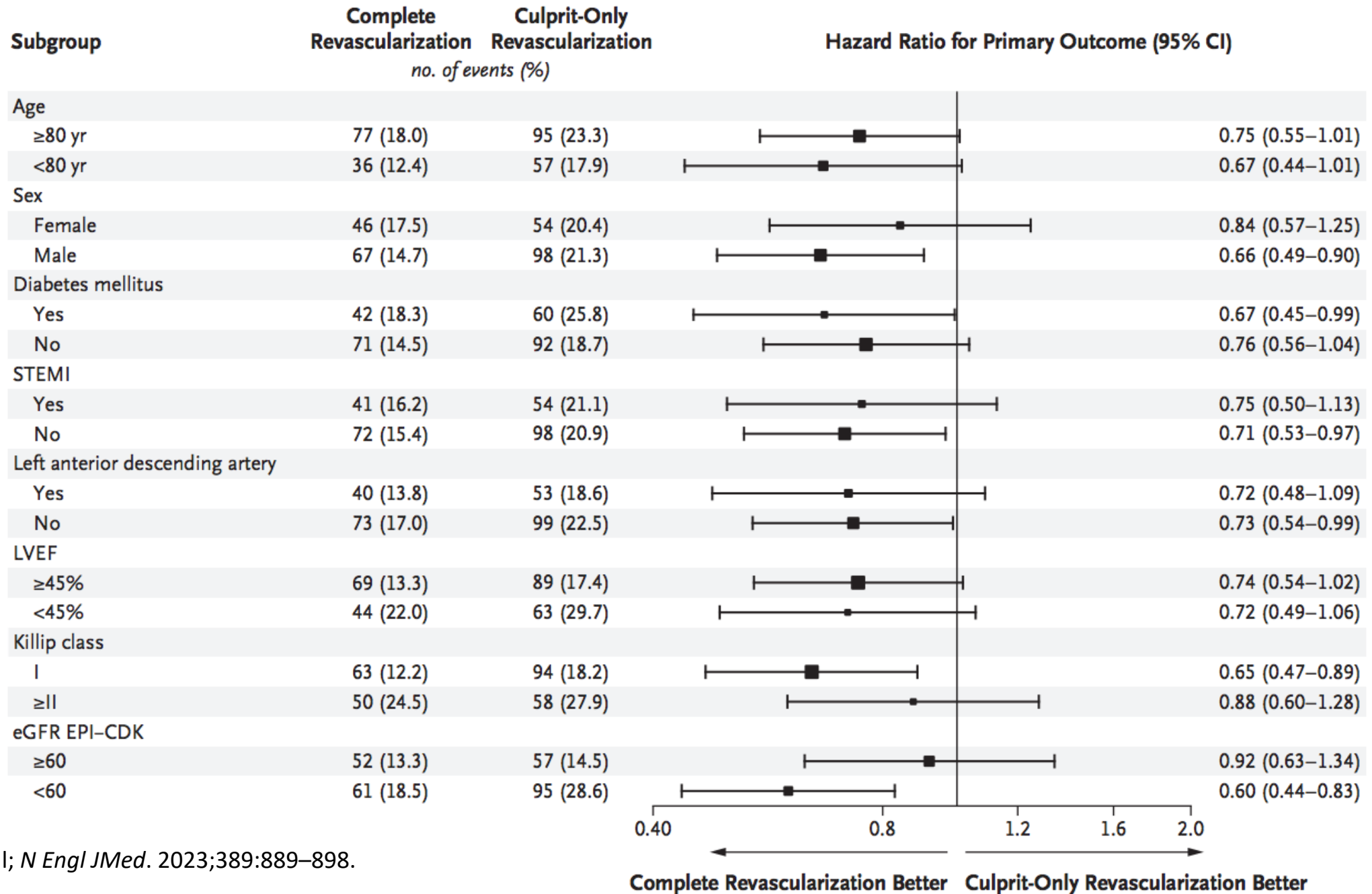
### Death, Myocardial Infarction, Stroke, or Coronary Revascularization (Primary Outcome)



Décès -30%, IDM – 48%, revasc -47% à 1 an

Siebert et al; *Am J Cardiol.* 2019;124:1501–

1511.



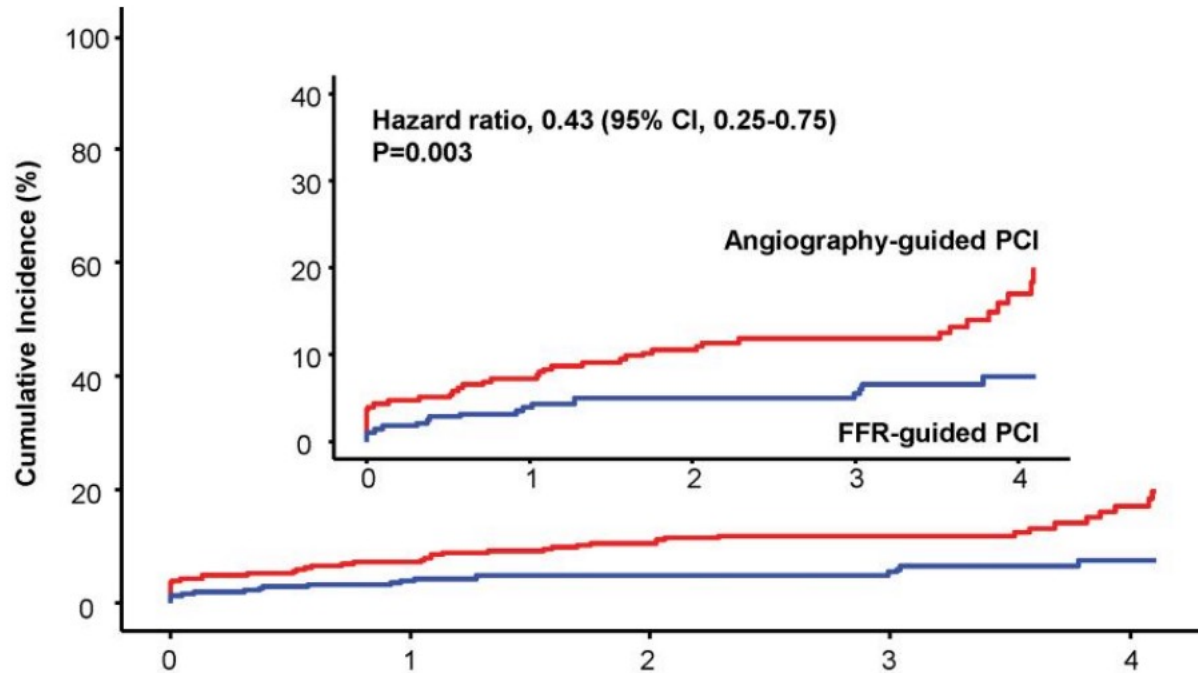
Biscaglia et al; *N Engl J Med.* 2023;389:889–898.

# FRAME AMI

*JAMA Netw Open.* 2024 Jan; 7(1): e2352427.

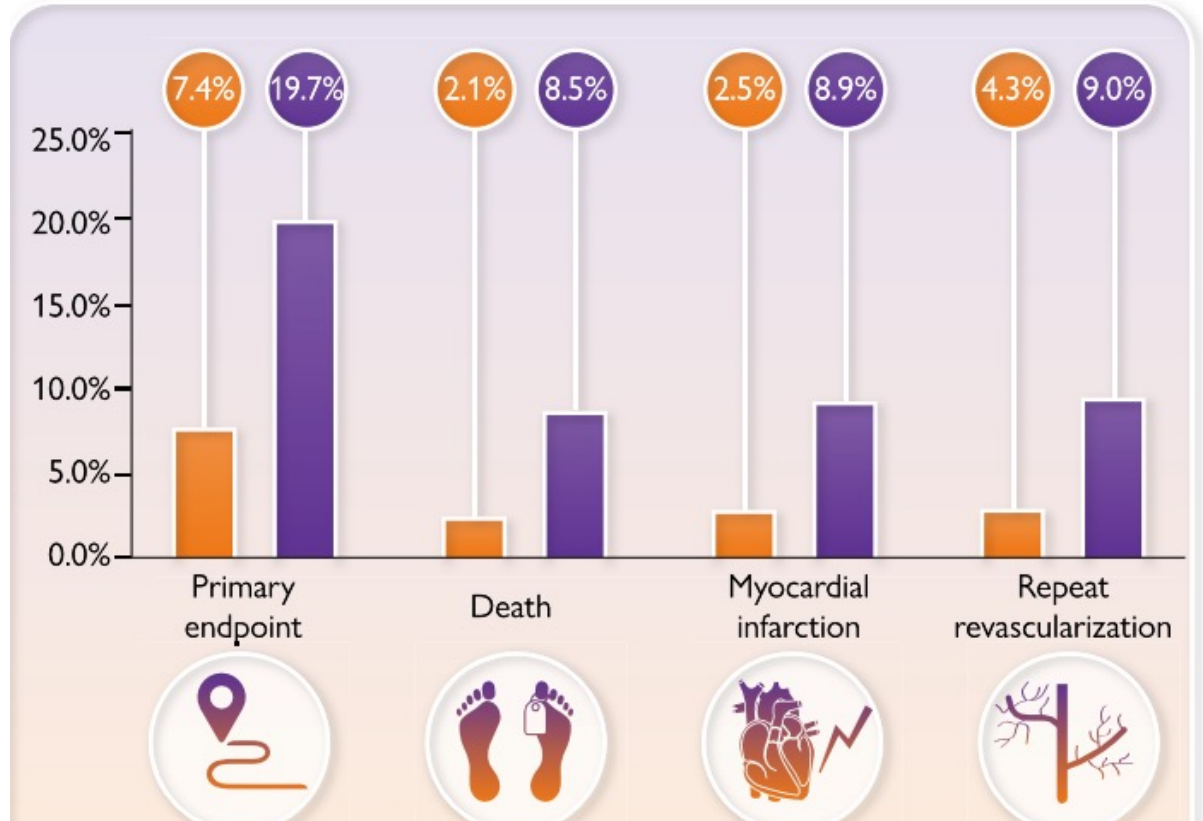
Lee JM et al. *EHI* 2023

FFR vs. Angio PCI (%DS>50%) pour SCA + MVD; 562 patients  
63 ans; STEMI : 47%; 60% PCI immédiate  
Suivi: 3 ans



## FRAME-AMI trial

Primary endpoint: death, myocardial infarction, or repeat revascularization  
Hazard ratio, 0.43 (95% CI, 0.25-0.75), P=0.003



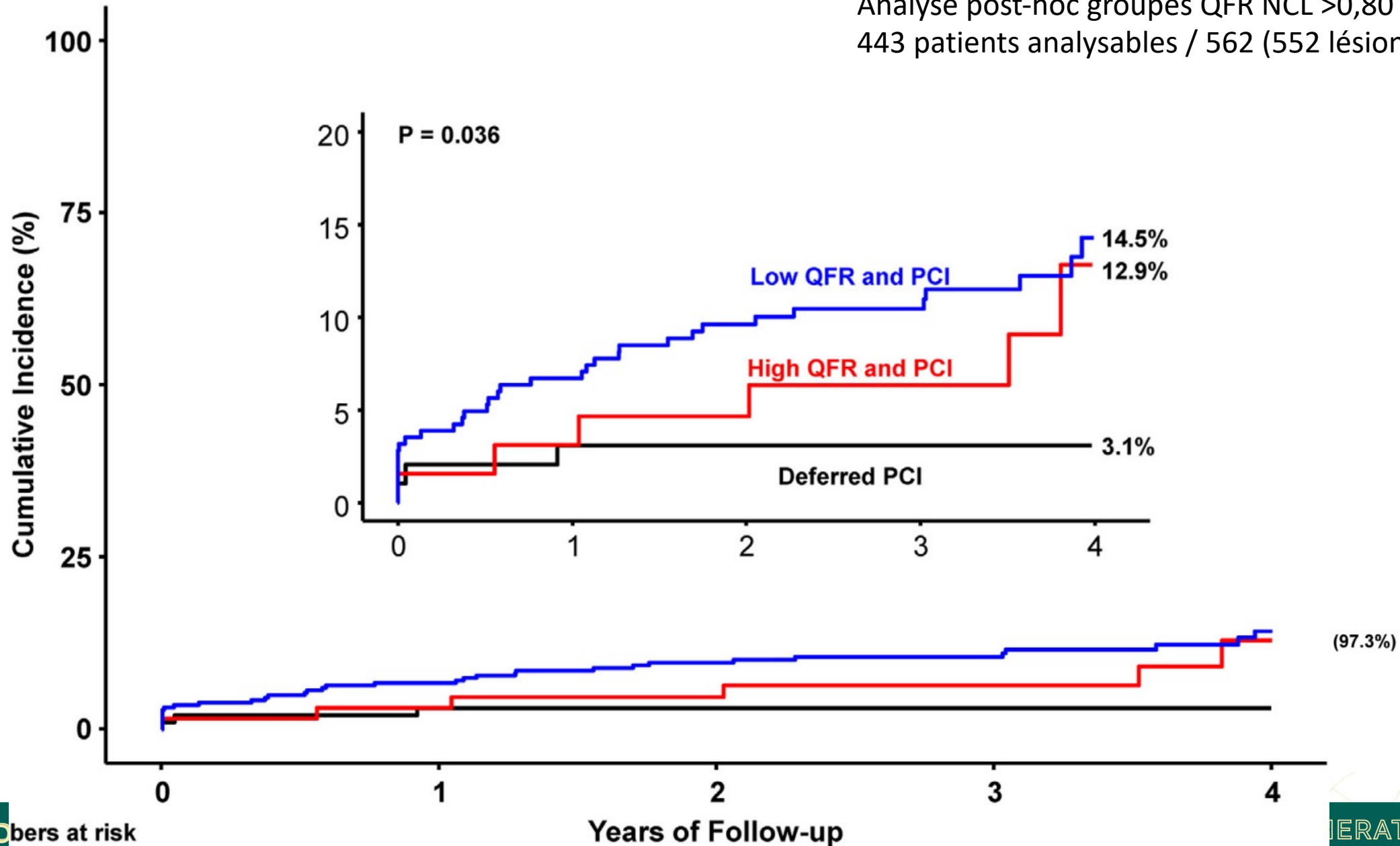
prespecified analysis of the FRAME-AMI : FFR-guided PCI increased quality-adjusted life-years by 0.06 and decreased the total cumulative cost per patient (in US dollars) by \$1208 compared with angiography-guided PCI.

The incremental cost-effectiveness ratio was -\$19 484 and the incremental net monetary benefit was \$3378.

# FRAME AMI: QFR analysis

Lee et al; JACC Cardiovasc Interv. 2023 Oct 9;16(19):2365-2379

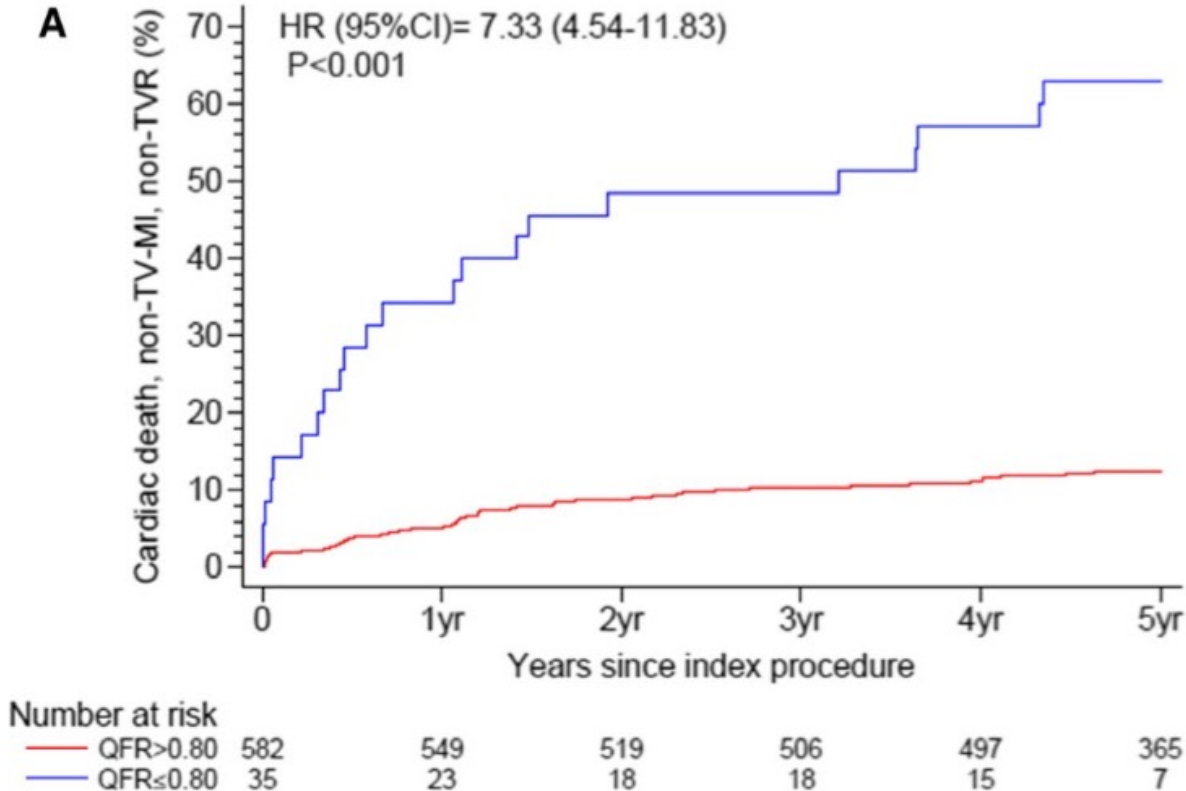
Analyse post-hoc groupes QFR NCL >0,80 vs ≤0,80  
443 patients analysables / 562 (552 lésions)



# QFR NCL post STEMI ET ÉVÈNEMENTS CLINIQUES

QFR résiduelle  $\leq 0.80$  versus QFR  $> 0.80$  sur artères traitées médicalement (NCL\*): + MACEs à 5 ans (analyse post-hoc)<sup>3</sup>

Analyse posthoc sur NCL >70% TT médicalement de COMFORTABLE AMI



MACE = décès, IDM non TVR, revasc NCL à 5 ans  
 QFR  $\leq 0,80$ : 35 patients, 36 vaisseaux  
 QFR  $> 0,80$ : 582 patients, 910 vaisseaux

**MACE: 62,9% vs 12,5%, HR=7,33, p<0,001:**

-IDM: 12,8% vs 3,1%, HR= 4,38, p=0,008 \*11

-revasc: 58,6% vs 7,7%; HR=10,99, p<0,001 \*4

-décès: NS

QFR  $\leq 0.80$  groupe:

-33% (n=12) des vaisseaux avec sténose <50%

-67% (n=24) DS  $\geq 50\%$  -70%

67% avaient une longueur >20 mm : SOUS ESTIMATION angio

QFR cutoff  $\leq 0.80$ / MACE: spe (97.5%) VPN(87.6%) Se (23.4%) VPP(62.9%)

Faisabilité: 56%

\*NCL = lésion non coupable si SCA avec atteinte pluritronculaire

# REVASCULARISATION DES LÉSIONS NON COUPABLES POST SCA

QUAND

Pendant procédure index: **NI** à

**Pendant l'hospitalisation – 42 jours\***

Dans les 19-45 jours après événements index

*BIOVASC: 40% STEMI; non infériorité*

*Revasc immédiate ou <6 semaines !*

*Mortalité ns, réduction IDM (revasc) et revasc*

**TIMING idéal ?**

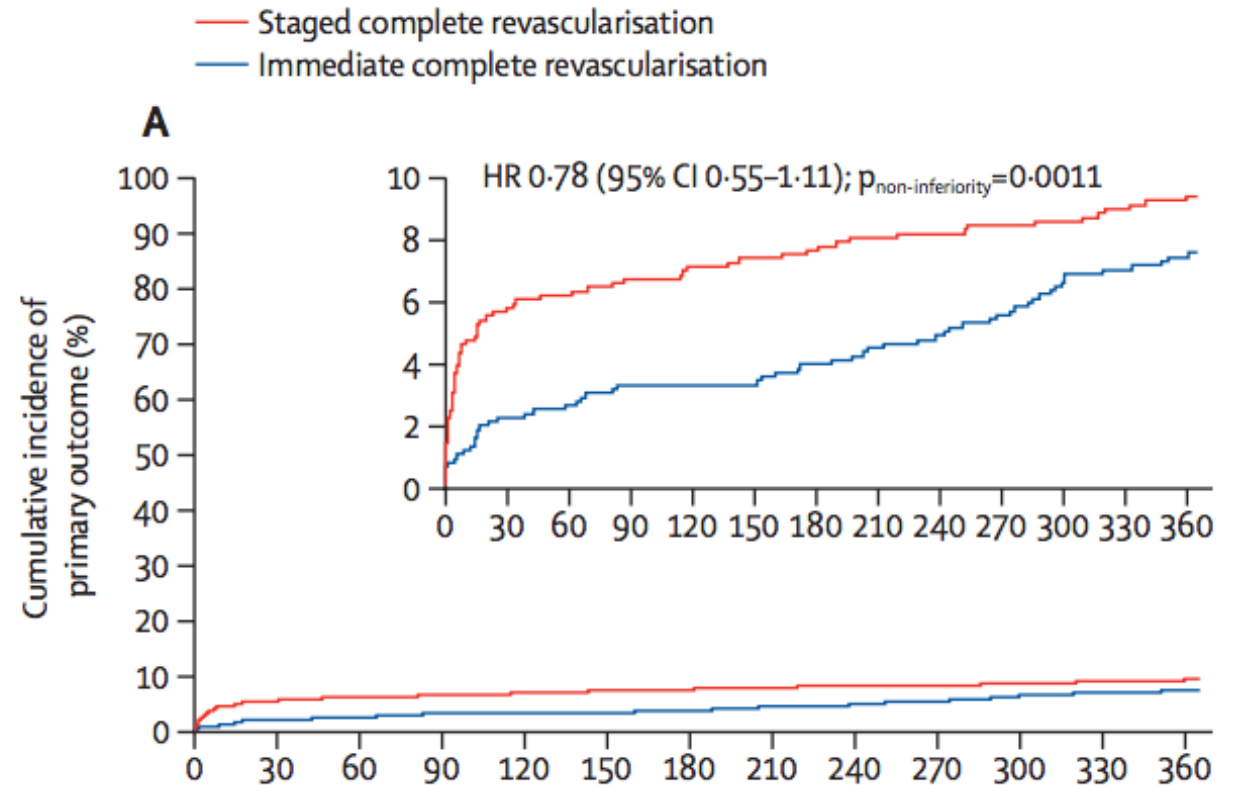
*iMODERN (iFR)*

*STAGED*

*OPTION-STEMI (timing FFR)*

\***BIOVASC** *Lancet. 2023; 2023;401:1172–1182* 40% STEMI

**MULTISTAR AMI** *N Engl J Med. 2023;389:1368-1379* 100% STEMI



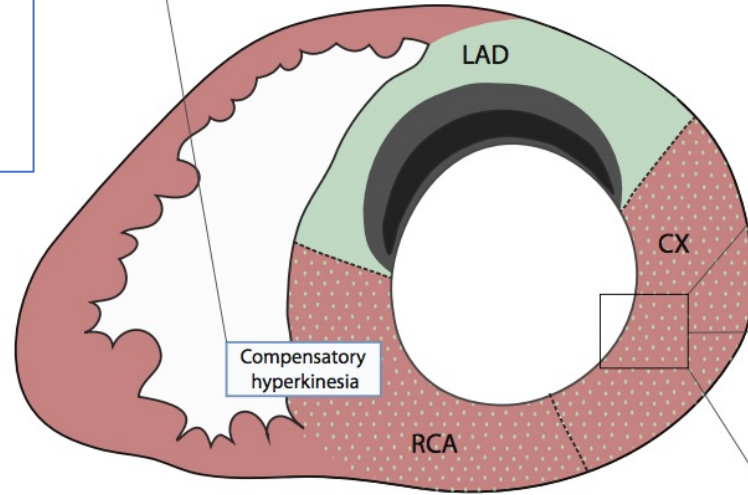


# EVALUATION FONCTIONNELLE DES NCL LORS DES SCA: PARTICULARITES

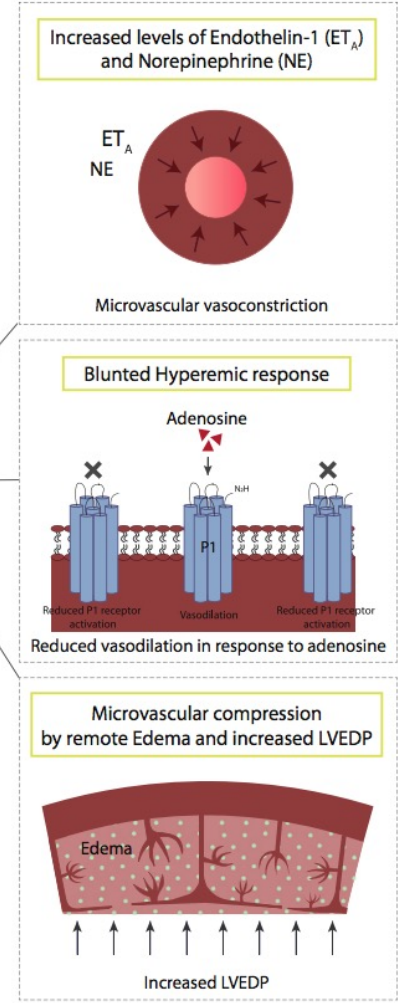
**Lésions non coupables STEMI:**  
 Augmentation du flux BASAL  
 Réduction du flux en HYPERHÉMIE

**MAJORATION DES RÉSISTANCES MICROVASCULAIRES**

Potential mechanism for increased nonculprit coronary resting flow



Potential mechanisms for decreased nonculprit coronary hyperemic flow



**Figure legend**

**Infarct-related area**

- Myocardial Necrosis (Black)
- Intramyocardial Hemorrhage (Dark Grey)
- Myocardial Edema (Green)

**Nonculprit-related area**

- Remote Myocardial edema (Red dotted)
- Increased Resting flow (White)
- Decreased Hyperemic flow (Yellow)

# EVALUATION FONCTIONNELLE DES NCL LORS DES SCA

## Sur-évaluation des lésions angiographiques en phase aigue de 10%

Majoration flux au repos, baisse flux en hyperhémie dans les zones non infarctées

NCL: baisse CFR (Q hyperhémie / Q repos), **sous estimation FFR, surestimation iFR**

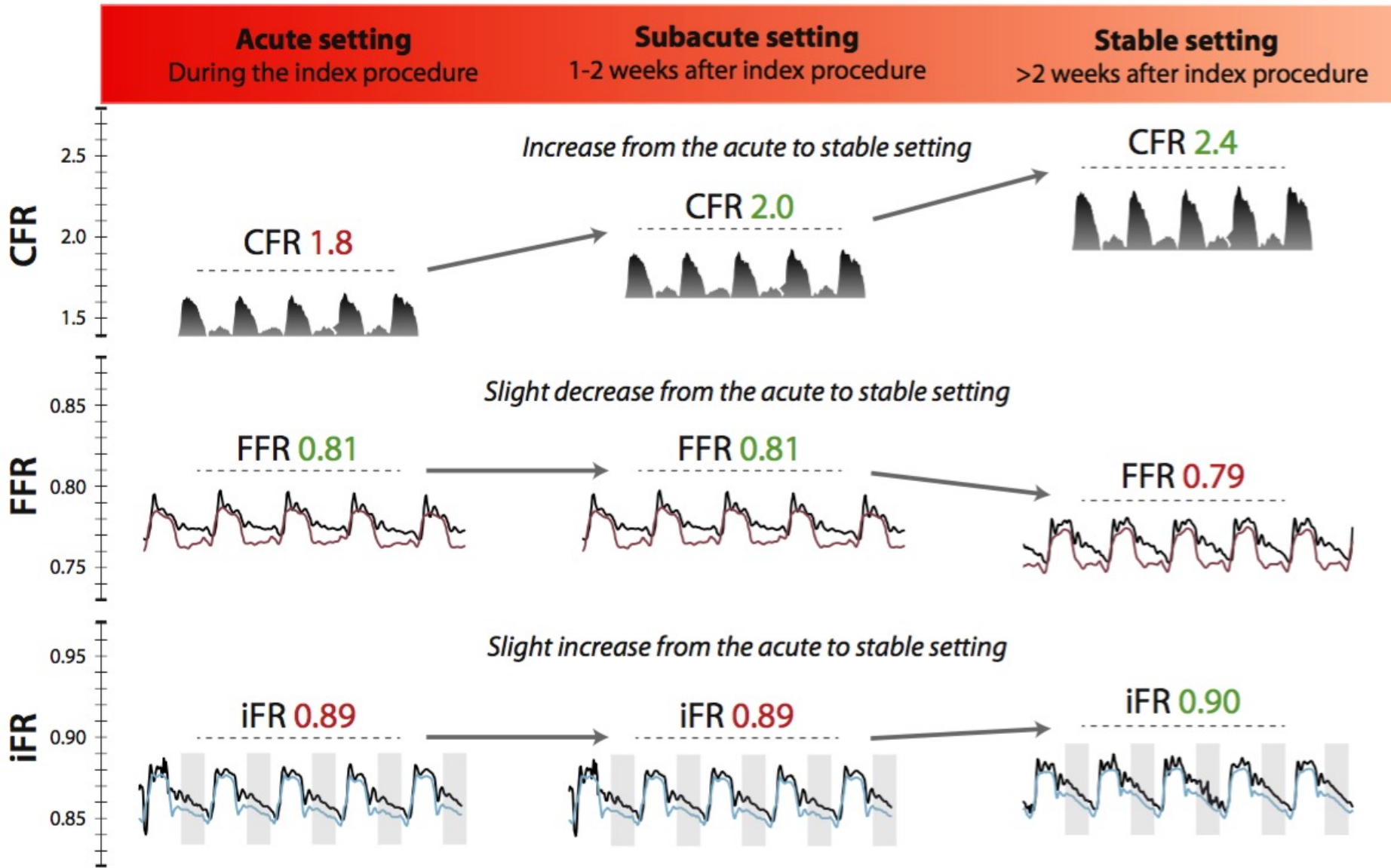
Hanratty Am Coll Cardiol. 2002;40(5):911-916.

## ETUDES FFR: reproductibilité phase aigue / distance sur NCL ?

1. Mesure procédure index et FFR J5-J8 NCL: variations hémodynamiques présentes, valeurs identiques  
Am Heart J 2017;193:63–9
2. Mesure index et staged J27: SCA 75% STEMI, IDM peu étendus: peu de variation hémodynamique: valeurs idem  
J Am Coll Cardiol Intv 2010;3:1274–81.
3. Mesure index vs FFR J30 larges IDM: FFR sous évaluée de 0,03, VPP 73%, VPN 82%  
JAMA Cardiol 2019;4:736.

## SOUS ESTIMATION NCL par FFR sur mesure en phase aigue (0,03)

Problème d'une évaluation sur procédure 2°: reprise, 2° voie d'abord, hospitalisation, coût guide, hyperhémie



**iFR index:** 1/3 NCLs traitées seraient NS à J30

**FFR index:** 1/5 NCLs non traitées seraient significatives à J30

COMPLETE ACUTE trial: 50% des lésions jugées significatives angio reclassifiées NS en FFR: 1/5 par erreur ?

# QFR et RESISTANCES microvasculaires

FFR + IMR sur 300 vaisseaux (248 patients), registre 70% SCC, 30% SCA

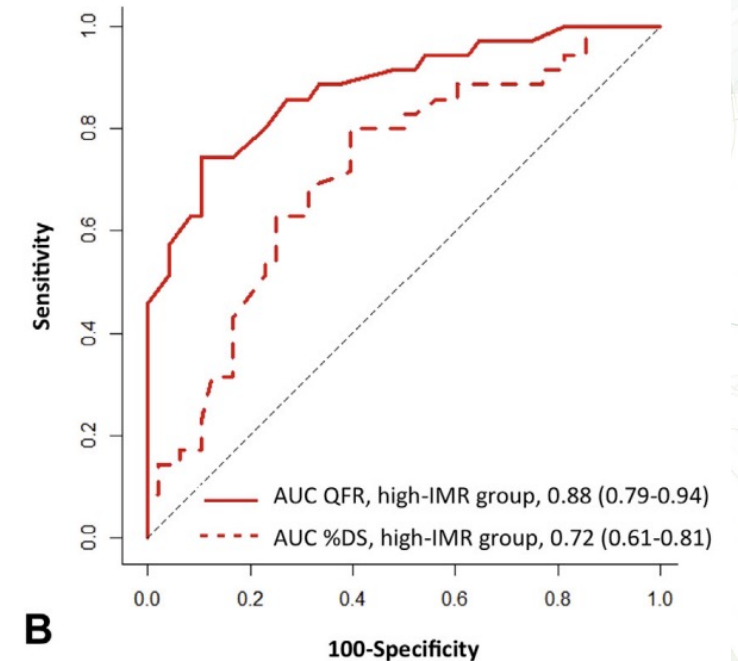
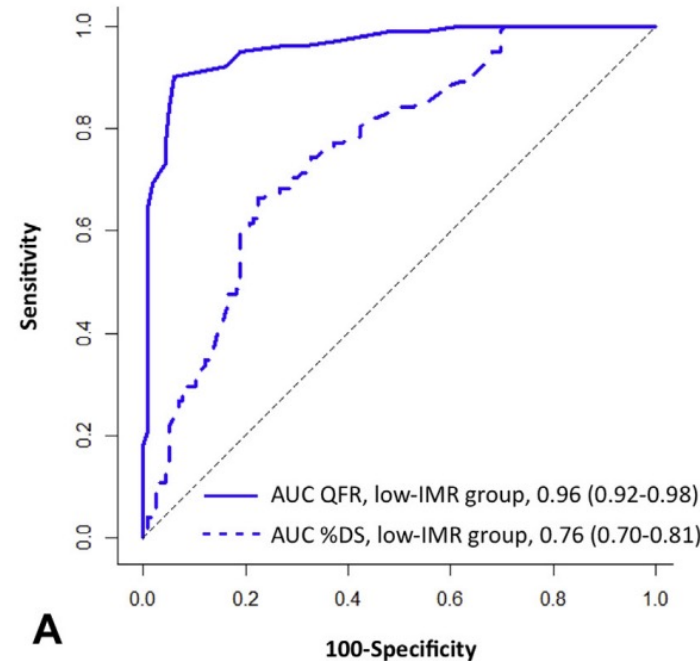
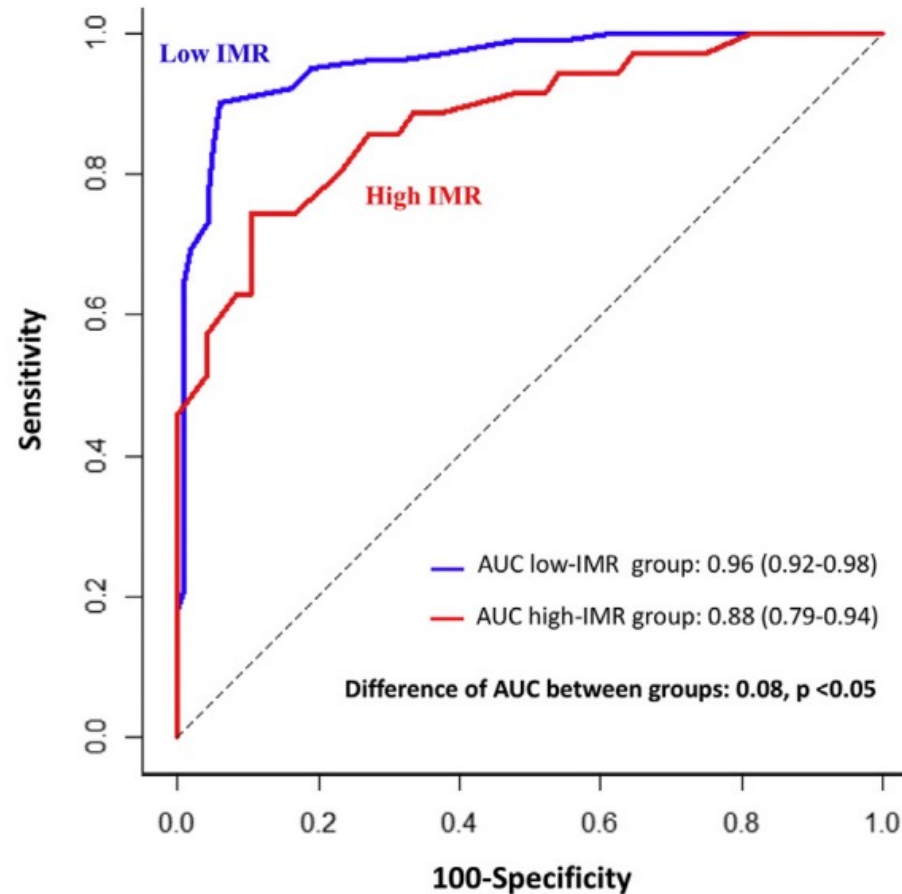
QFR at a blinded core laboratory.

Classification des vaisseaux selon 2 groupes selon IMR: faible IMR (<23 U) et élevée (≥23 U: CMD, 75<sup>th</sup> percentile)

CMD: réduit la performance diagnostique de la QFR

FFR et %DS si CMD

33% des FN QFR, 68% des FP, et 54% des cas discordants ont une IMR élevée



Quelle que soit l'IMR, QFR plus fiable que %QCA pour prédire une FFR < 0,80

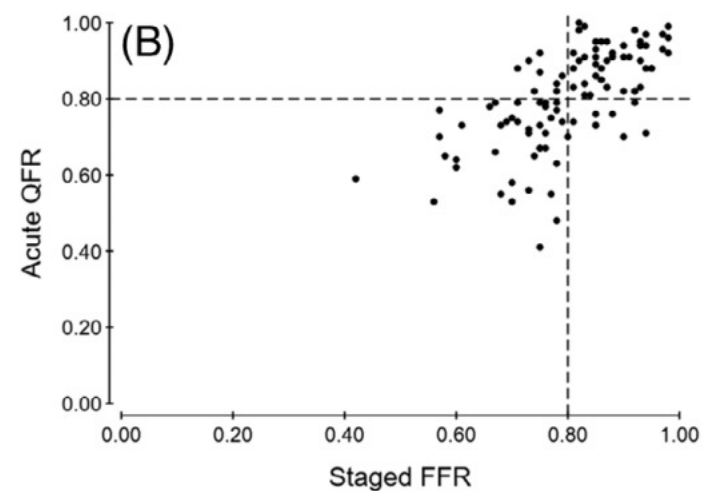
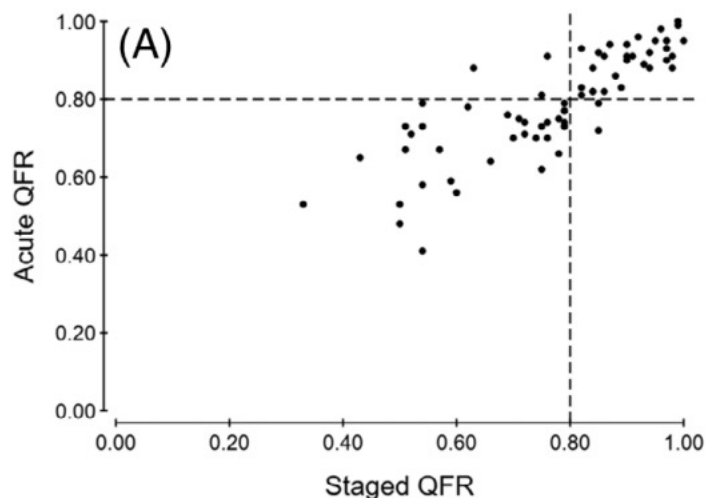
# QFR et NCL STEMI

QFR NCL sur **procédure index vs QFR FFR iFR staged procédure** (ref) iSTEMI sub-study; staged = 13j  
 146 NCL 112 STEMI, **QFR faisabilité = 71%**

Agrément de classification (+/- 0,80) QFR aigu/staged = 93% (95%CI: 87–99).  
 Agrément de classification QFR aigu vs FFR staged = 84% (95%CI: 76–90)

QFR légèrement supérieure phase aigue STEMI

Autres facteurs de discordance QFR / FFR en phase aigue SCA (modifications de la réponse à l'hyperhémie): PTD VG élevées, sidération myocardique, activation neurohormonale



Diagnostic modality	Reference	Classification agreement	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Acute QFR	Staged QFR	93% (87–99)	92% (78–98)	94% (80–99)	94% (81–99)	91% (76–98)
Acute QFR	Staged FFR	84% (76–90)	83% (69–93)	84% (72–92)	81% (57–92)	86% (76–95)
Acute QFR	Staged iFR	74% (65–83)	73% (58–85)	74% (62–85)	69% (54–81)	78% (66–88)

Sejr-Hansen, Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Nov 1;94(5):686-692.

# QFR et NCL STEMI

STEMI: fiabilité QFR SCA et SCC, indépendante du timing

Etude rétrospective, observationnelle, multicentrique : STEMI + staged FFR NCL (dans les 10 jours, médiane 8j)

QFR sur NCL faite sur angio initiale, aveugle / FFR. *Point distal = position distale guide FFR*

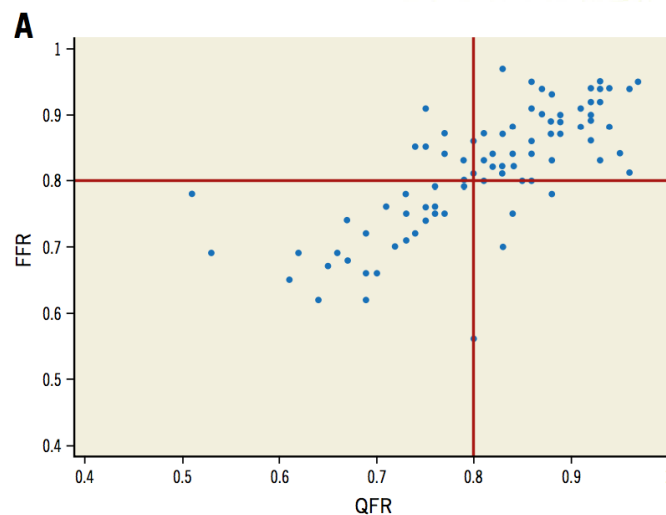
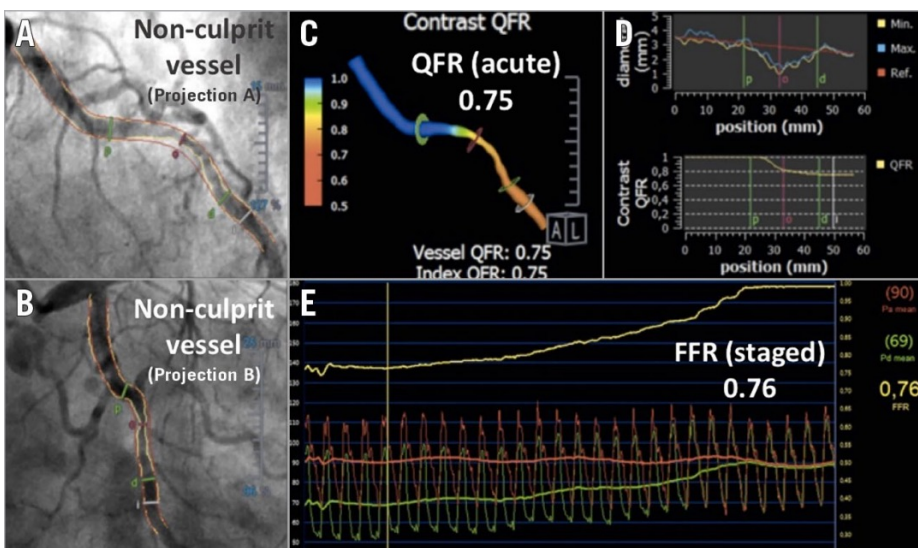
Comparaison valeur diagnostique QFR des STEMI avec population stable (propensity score-matched population)

91 NCL, FFR moyenne  $0.82 \pm 0.09$

**Performance QFR : (AUC 0.91 [95% CI: 0.85-0.97])** similaire la population contrôle (AUC 0.91 vs 0.94,  $p=0.5$ ).

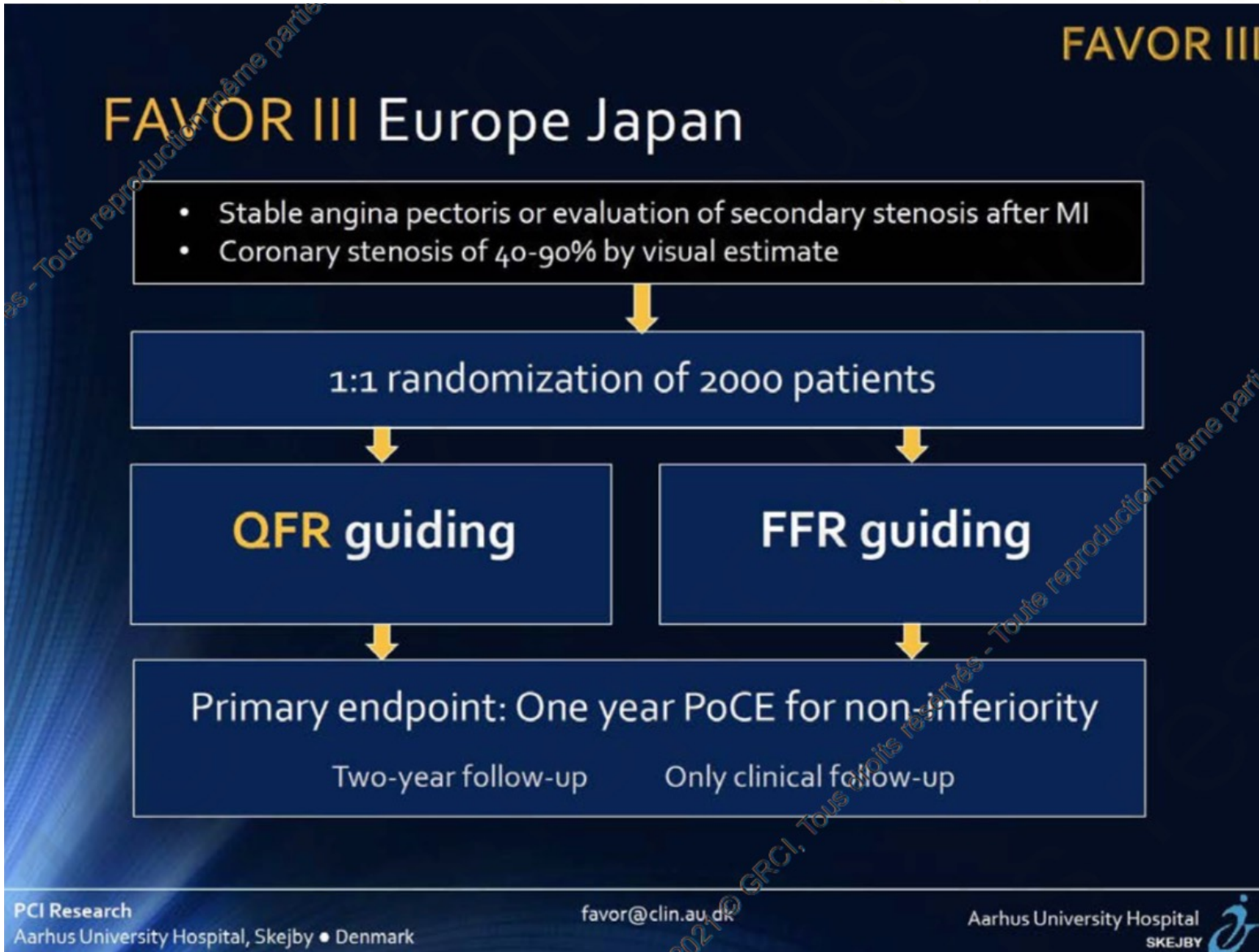
Hors zone grise (QFR 0,75-0,85): 61,5% des cas: **fiabilité >95%**

Approche **hybride** FFR/QFR (FFR si QFR en zone grise) : classification **96.7%** des NCL, évite 58.5% de procédures répétées



Limitations: exclusions  
TCG, pontages, CD ostiale, bifurcations  
Qualité, overlapping, tortosités

Question: dysfonction microvasculaire NCL des STEMI : sous estimation par la QFR ? Délais FFR



Fin inclusions 21 /07 /2023  
Suivi à 1 an  
Non infériorité  
Résultats fin 2024 ?

EuroIntervention 2023;18: e1358-e1364



# REVASCULARISATION DES LESIONS NON COUPABLES / MVD SCA

## QUELLE EVALUATION ?

Angio: surestime%DS 10%

FFR: sous-estime 0.03  
*iFR: sur-estime NCL*

QFR: sous-estime NCL  
Impact de l'IMR

ANGIO-GUIDED PCI  
Vs TT med

FFR- GUIDED PCI  
Vs TT med

FFR-GUIDED vs  
ANGIO-GUIDED PCI

QFR-GUIDED vs  
FFR

PRAMI (index)  
CULPRIT (index ou hospit)  
COMPLETE si >70%

DANAMI PRIMULTI (index hospit)  
COMPARE ACUTE (index ou hospit)  
COMPLETE (50-69%); hospit ou 2°

FLOWER MI  
FRAME AMI

FAVOR III EUROPE JAPAN

FAVOR II CHINA

QFR vs ANGIO-GUIDED PCI



# QFR NCL SCA: conclusions et perspectives

## AVANTAGES

### ON / OFF line

Pas de guide : coût, tolérance

Pas d'hyperhémie

**REPRODUCTIBLE** aigu / staged

**PREDICTIF** MACEs

## INCONVENIENTS

Fiabilité >95%: **ZONE GRISE**

**FAISABILITÉ**: y penser avant

FFR nécessaire 40% des cas

Influence des **RÉSISTANCES++**

**SOUS ESTIME** lésion

## FUTUR: SCA + MVD

PCI lésion coupable

QFR + IMR virtuelle NCL  
Cutoff selon IMR

FFR staged si zone grise