

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en MEDECINE CARDIOVASCULAIRE

Can we improve our diagnostic performance of acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries using Machine Learning?

Caractérisation des profils cliniques et des paramètres IRM prédictifs des différents phénotypes de syndrome coronarien aigu à coronaires saines

HOMMEZ Pierre

Né le 03 janvier 1995 à Saverne (67)

Sous la direction de M. le Professeur BIERE Loïc

Membres du jury

M. Pr FURBER Alain | Président

M. Pr BIERE Loïc | Directeur

M. Pr PRUNIER Fabrice | Membre

Mme. Dr CAMARZANA Audrey | Membre

M. Dr LAMOUR Alban | Membre

Soutenue publiquement le :
30 octobre 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné HOMMEZ PIERRE
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **30/10/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Alain FURBER

Professeur des universités – Praticien hospitalier
Département de Cardiologie, CHU d'Angers

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'enseignement et la formation que j'ai reçu à vos côtés.

Veuillez accepter l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Loïc BIERE

Professeur des universités – Praticien hospitalier
Département de Cardiologie, CHU d'Angers

Merci de m'avoir accordé ta confiance en acceptant de diriger ce travail. Ton accompagnement et tes conseils ont été essentiels à la réalisation de cette thèse, et je suis reconnaissant pour ta bienveillance et ta patience tout au long de mon parcours.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice PRUNIER

Professeur des universités – Praticien hospitalier
Chef de service de Cardiologie, CHU d'Angers

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour l'accueil bienveillant que vous m'avez réservé dans votre service et pour l'enseignement précieux que vous m'avez transmis tout au long de mon parcours.

Recevez l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect sincère.

Madame le Docteur Audrey CAMARZANA

Praticien hospitalier
Département de Cardiologie, CHU d'Angers

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je te remercie pour ta pédagogie tout au long de mon internat et ton aide précieuse et réconfortante sur la dernière ligne droite de ce travail. Tu es un médecin au grand cœur, investie autant pour ses patients que pour ses internes.

Sois assuré de ma sincère amitié.

Monsieur le Docteur Alban LAMOUR

Chef de clinique
Département de Cardiologie, CHU d'Angers

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je ne saurais suffisamment te remercier pour ta pédagogie, ton implication, ta bienveillance et ta bonne humeur pendant ces dernières années d'internat. Tu as toujours été disponible, et tu as su t'intéresser à toutes mes interrogations, de la gestion d'un patient à la relecture d'un DU ou de cette thèse. J'ai adoré travailler avec toi, et je vais garder l'image d'un chef modèle.

Je te souhaite de garder cette pêche tout au long de ta carrière, et dans ta vie personnelle.

Au plaisir de ressasser ces années autour d'un verre à ton retour de Guyane.

A Xavier DIEU,

Je te remercie pour ton aide précieuse, tu as joué un rôle majeur dans l'élaboration de ce travail. Merci pour ta disponibilité, ta pédagogie, ton investissement et ta bienveillance.

REMERCIEMENTS

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

MISE AU POINT

- 1. Définition du MINOCA**
- 2. Epidémiologie et pronostic**
- 3. Etiologies des MINOCA et diagnostics différentiels**
 - 3.1. Causes ischémiques
 - 3.1.1. Causes athéroscléreuses
 - 3.1.2. Causes non athéroscléreuses
 - 3.2. Myocardite aiguë
 - 3.3. Cardiopathie de stress ou de Takotsubo
- 4. Place de l'IRM cardiaque**
 - 4.1. Ischémie
 - 4.2. Myocardite
 - 4.3. Takotsubo
 - 4.4. IRM normale
- 5. Traitements**
 - 5.1. MINOCA
 - 5.2. Myocardite aiguë
 - 5.3. Takotsubo

TRAVAIL ORIGINAL : CAN WE IMPROVE OUR DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES USING MACHINE LEARNING ?

- 1. Introduction**
- 2. Methods**
 - 2.1. CMR Acquisition and Analysis
 - 2.2. Statistical Analysis
- 3. Results**
 - 3.1. Study population
 - 3.2. Unsupervised Analysis
 - 3.3. Supervised Analysis of Clinical Criteria (Excluding Cardiac CMR Parameters)
 - 3.4. Integration of CMR Data with Clinical Data in Supervised Analysis
- 4. Discussion**
- 5. Conclusion**

BIBLIOGRAPHIE

FIGURES ET TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

RESUME

Introduction : Le syndrome coronarien aigu à coronaires saines est un défi en pratique clinique, avec différents diagnostics aux physiopathologies complexes et multifactorielles. L'imagerie par résonance magnétique permet de différencier les sous-groupes : MINOCA, myocardite, Takotsubo, mais souffre d'une faible disponibilité. Cette étude cherche à identifier des paramètres cliniques puis IRM prédictifs des sous-groupes, à l'aide du machine learning.

Méthodes : 427 patients atteints de syndrome coronarien aigu à coronaires saines qui ont bénéficié d'une IRM cardiaque au CHU d'Angers, ont été inclus rétrospectivement. La cohorte a été classée en 5 groupes selon le diagnostic de l'IRM : MINOCA, myocardite, Takotsubo, IRM normale ou autres diagnostics. Deux analyses supervisées sont conduites à partir des données cliniques, avec et sans les données IRM, puis une analyse non supervisée est réalisée.

Résultats : Selon l'IRM, 48.95% des patients présentaient une myocardite, 19.91% un MINOCA, 10.54% un Takotsubo, 13.59% une IRM normale et 7.03% un autre diagnostic. Aucun cluster distinct n'est identifié dans l'analyse non supervisée. Le modèle Random Forest est utilisé pour le modèle clinique, permettant d'obtenir une AUC moyenne de 0.79 sur l'ensemble des groupes, mettant en évidence l'âge, l'athérome à l'angiographie coronaire et la FEVG comme les facteurs les plus prédictifs. La précision globale de ce modèle est de 0.60. Le modèle LightGBM est utilisé pour le modèle clinique avec données IRM permettant d'obtenir une meilleure AUC moyenne de 0.90, mettant en évidence l'hypersignal en T2 TSE, la valeur maximale en T1 mapping et l'âge comme les facteurs les plus prédictifs. La précision globale de ce modèle est discrètement meilleure à 0.64.

Conclusion : Notre étude montre que l'utilisation du machine learning pourrait améliorer la classification des patients, et contribuer à hiérarchiser la valeur des différents signes IRM pour le diagnostic étiologique.

MISE AU POINT

1. Définition du MINOCA

Le développement des techniques de cathétérisme cardiaque a révolutionné la prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA), permettant d'identifier et de traiter rapidement la présence d'une obstruction coronaire. Cependant, il existe un ensemble de patients se présentant avec un tableau clinique évocateur de SCA, mais sans sténose coronarienne significative à l'angiographie. Cette pathologie, appelée *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries* (MINOCA), soulève des questions en termes de diagnostic et de prise en charge. Le terme MINOCA introduit en 2013 (1) met en lumière la nécessité de reconsidérer les paradigmes diagnostiques classiques pour mieux appréhender ces situations complexes. Cependant, cette première définition comprend un ensemble de diagnostic ischémique et non ischémique.

La 4^{ème} définition universelle de l'infarctus du myocarde (IDM) proposée en 2018 (2) exclue les mécanismes non ischémiques (myocardite, cardiomyopathie de Takotsubo, cardiomyopathies non ischémiques) et impose que le terme d'IDM soit utilisé lorsqu'il existe une preuve de nécrose myocardique dans un contexte clinique compatible avec une ischémique aiguë.

Cela requiert l'association de la détection d'une fluctuation de la troponinémie avec une valeur au-dessus du 99^{ème} percentile, en plus de l'un des critères suivants :

- Symptôme d'ischémie myocardique ;
- Modification à l'électrocardiogramme (ECG) intéressant le segment ST, l'onde T, ou l'apparition d'un bloc de branche gauche ;
- Apparition d'une onde Q pathologique ;
- Preuve par l'imagerie d'une perte de tissu myocardique viable ou de l'apparition d'une anomalie de la cinétique segmentaire ;

- Démonstration d'un thrombus coronaire (par angiographie coronaire, ou par autopsie).

Associée à l'absence d'obstruction coronaire significative à l'angiographie :

- Artères coronaires normales ;
- Irrégularités luminales légères (sténose angiographique < 30%) ;
- Lésions coronaires modérées (sténose > 30% mais < 50%).

Ainsi que l'absence de diagnostic alternatif, d'origine non ischémique comme un sepsis, une embolie pulmonaire, une myocardite, une cardiopathie de stress etc.

2. Epidémiologie et pronostic

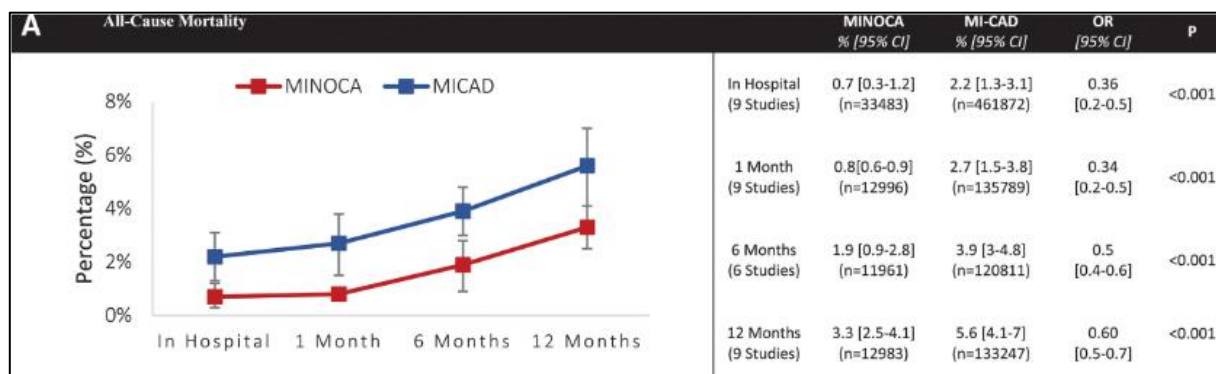
La prévalence des MINOCA varie selon la littérature, allant de 6% à 14% des patients hospitalisés pour un SCA bénéficiant d'une coronarographie (3). Cette pathologie est deux fois plus fréquente chez les femmes. En effet, elles représentent environ 50% des MINOCA, contre seulement 25% des IDM avec obstruction coronaire significative (IDM avec OC) (3). Le registre suédois SwedeHeart (9 466 patients avec un diagnostic de MINOCA) confirme cette tendance, avec une population composée à 61% de femmes (4). Enfin, en comparaison aux IDM avec OC, les patients avec MINOCA sont plus jeunes (5) avec un âge moyen allant de 55 à 65 ans (3,4). Les données plus récentes montrent que les MINOCA ont moins de facteurs de risque cardiovasculaire (6).

Il semble également qu'ils aient un meilleur pronostic par rapport aux IDM avec OC (3,6), mais cette évaluation est limitée par des populations d'études très hétérogènes, ainsi qu'une évolution de la définition des MINOCA sur les dernières années, avec des différences dans les critères d'inclusion.

La dernière méta analyse de *Pasupathy et al* publiée en 2021 (6), retrouve que la mortalité toutes causes confondues intra hospitalière, à 1 mois, 6 mois et 12 mois est inférieure chez

les patients atteints de MINOCA par rapport aux patients hospitalisés pour un IDM avec OC. Ces observations sont corroborées par les résultats d'une étude française publiée par *Feldman et al* (7), sur une population de 798 patients, retrouvant une mortalité à 1 an de 3.3% dans le sous-groupe MINOCA, contre 12.4% pour l'ensemble des IDM.

Tableau I : Comparaison de la mortalité toutes causes confondues chez des patients avec IDM avec ou sans coronaropathie obstructive, d'après *Pasupathy et al* (6). MI-CAD : Infarctus du myocarde avec coronaropathie obstructive, MINOCA : infarctus du myocarde avec coronaropathie non obstructive.



Bien que le pronostic semble meilleur, il ne s'agit pas d'une pathologie bénigne. *Pasupathy et al* (6) retrouvent une mortalité toutes causes confondues plus importante, à l'hôpital et à un mois, avec une tendance non statistiquement significative à 6 mois et 12 mois, par rapport à une population témoin ne présentant aucun antécédent d'ischémie myocardique.

Sur le plus long terme, on retrouve une mortalité d'environ 13% sur un suivi moyen de 4.1 ans dans la cohorte suédoise SwedeHeart (4) avec un taux d'évènements cardiaques majeurs de 24%, d'accidents vasculaires cérébraux de 4% et de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 6%.

Au-delà de la mortalité, les données retrouvent dans cette population une altération de la qualité de vie, de l'angor ainsi qu'une mauvaise tolérance des thérapeutiques prescrites (8).

3. Etiologies des MINOCA et diagnostics différentiels

Le défi dans le diagnostic du MINOCA est d'exclure les pathologies non ischémiques qui imitent les IDM (MINOCA *mimickers*) : myocardites, syndromes de Takotsubo *etc.* Conformément aux lignes directrices (2,9,10), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) précoce est un outil clé dans l'arbre diagnostic. Cependant, sa disponibilité est limitée dans de nombreux établissements.

Les 3 principaux diagnostics étiologiques accessibles à l'IRM sont la myocardite aigue, l'IDM et le syndrome de Takotsubo. Les données d'une méta analyse publiée par *Mileva N et al* en novembre 2023 (11), sur 3624 patients, montrent que l'IRM cardiaque a confirmé seulement 22% des MINOCA, et a reclassifié 68% des patients (31% de myocardite, 10% de takotsubo et 27% d'examen normaux) à 10 jours de l'évènement aigu. Les étiologies restantes (10%) incluait un ensemble de pathologies hétérogène (cardiomyopathie hypertrophique, cardiomyopathie dilatée, dysplasie arythmogène du ventricule droit *etc.*).

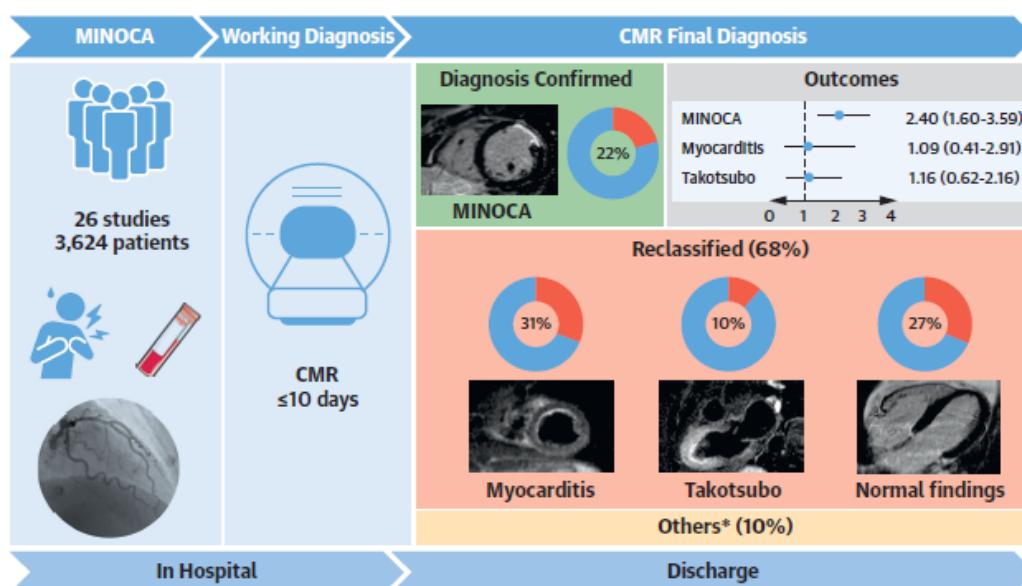


Figure 1 : Résumé de la valeur diagnostique de l'IRM dans les MINOCA, d'après la méta-analyse de *Mileva et al* (11). CMR : Imagerie par résonance magnétique, MINOCA : infarctus du myocarde avec coronaropathie non obstructive.

Ces données sont cohérentes avec la publication de *Pasupathy et al* (3), qui retrouve la présence chez 24% des patients d'un IDM typique en IRM, une myocardite chez 33%, une cardiopathie de takotsubo chez 18% et l'absence d'étiologie chez 26% des patients.

D'autres outils invasifs peuvent être proposés en cas de forte suspicion d'origine ischémique tels que l'imagerie endocoronaire : OCT (Tomographie à Cohérence Optique) ou l'IVUS (échographie intravasculaire), permettant de caractériser la morphologie de la lésion, quantifier la charge thrombotique et analyser la plaque.

La mesure de la réserve coronaire (*Fractional Flow Reserve*, FFR) évaluera quant à elle le retentissement hémodynamique d'une lésion.

Enfin des tests de provocation par injection intra coronaire d'un agent vasoactif permettront de mettre en évidence une composante spastique, à l'aide de critères angiographiques, cliniques et électriques (12).

Le scanner cardiaque peut s'avérer utile, notamment pour la caractérisation des plaques et de l'inflammation au stade aigu de l'IDM, avec une analyse complète de l'anatomie coronaire (contenu, volume, distribution et caractéristiques des plaques, sténose luminale maximale, inflammation péri coronaire). Bien que sa résolution spatiale soit inférieure à l'imagerie endocoronaire, il peut aider à l'identification non invasive du mécanisme physiopathologique, à la stratification du risque et au pronostic des patients atteints de MINOCA (13,14).

3.1. Causes ischémiques

Cette situation traduit le véritable MINOCA, et comprend plusieurs mécanismes physiopathologiques, avec des situations où l'angiographie coronaire seule n'est pas suffisante. L'étiologie peut être documentée à l'aide de l'imagerie endocoronaire comme décrite ci-dessus, ou à l'aide de test de provocation.

L'AHA (*American Heart Association*) propose une segmentation des causes de MINOCA en deux catégories : athéroscléreuses et non athéroscléreuses (9). Alors que les causes athéroscléreuses provoquent une ischémie selon un mécanisme similaire à celui de l'IDM, les causes non athéroscléreuses constituent d'autres formes d'ischémie qui ne dépendent pas de la formation de plaque et/ou de l'embolisation à partir de celle-ci.

3.1.1. Causes athéroscléreuses

La *disruption* de plaque coronaire (selon la terminologie anglo-saxonne « *plaque disruption* ») est une cause classique de MINOCA. Ce terme regroupe les ruptures de plaque, hémorragies intra plaque, érosions de plaque, et les nodules calcifiés. Elle entraîne la formation de thrombus qui conduit à l'IDM par embolisation distale, spasme coronaire superposé ou parfois thrombose complète transitoire et thrombolyse spontanée.

La rupture de plaque ne peut être diagnostiquée que par imagerie endocoronaire. Elle est définie par une discontinuité de la coiffe fibreuse conduisant à une communication entre la cavité de la plaque et la lumière coronaire. Elle est constatée à l'IVUS chez environ un tiers des MINOCA (15).

La théorie de la thrombolyse endogène spontanée d'un thrombus intra coronaire est appuyée par des études d'IRM cardiaque dans des populations de MINOCA avec rupture de plaque, montrant de larges plages d'œdème myocardique sur les séquences pondérées T2, contrastant avec la petite taille des zones de nécroses éparses en rehaussement tardif après injection de Gadolinium. Cela pourrait suggérer un mécanisme d'obstruction transitoire du flux de larges vaisseaux coronaires étayant l'hypothèse de la thrombolyse spontanée endogène au site de la plaque rompue (15).

Dans d'autres cas de MINOCA secondaires à une rupture de plaque, l'IRM cardiaque retrouvait des zones focales de rehaussement tardif bien définies et systématisées à un territoire vasculaire distal, sans œdème étendu, étayant l'hypothèse thrombo-embolique.

L'érosion de plaque est définie comme un thrombus contigu à la surface luminale d'une plaque sans signe de rupture (16). Elle est causée principalement par l'érosion endothéliale, contrairement à la rupture de plaque causée par l'inflammation. Cette érosion de plaque est mal définie d'un point de vue physiopathologique, mais semble liée à l'apoptose des cellules endothéliales et à la perte de contact endothélial avec la matrice extracellulaire sous-jacente (17).

Le nodule calcifié est défini sur des critères d'imagerie OCT, comme une région à faible signal avec des bords mal délimités qui font saillie dans la lumière artérielle. Il s'agit d'une cause essentiellement retrouvée chez des patients âgés (15).

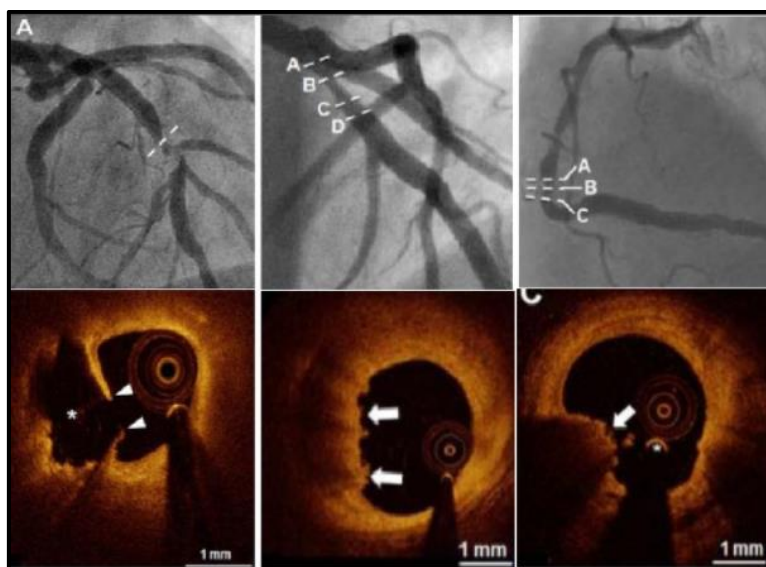


Figure 2 : Iconographie des 3 types de *disruption* de plaque (de gauche à droite : rupture de plaque, érosion de plaque, nodule calcifié), avec images de coronarographie (haut) et d'OCT (bas) associées, d'après Jia et al. (18) Gauche : Rupture de plaque caractérisée par une solution de continuité dans la chape fibreuse (tête de flèche). Milieu : Erosion de plaque caractérisée par la présence d'un thrombus à surface irrégulière (flèche). Droite : Nodule calcifié visible sous la forme d'un nodule dense et atténuant avec cône d'ombre postérieur faisant protrusion à travers une rupture de la chape fibreuse et recouvert d'un thrombus adhérent de surface irrégulière (flèche).

3.1.2. Causes non athéroscléreuses

Les causes non athéroscléreuses du MINOCA sont multiples et reposent sur une même physiologie, avec une restriction du débit sanguin et d'oxygène. Il existe une inadéquation entre l'apport par le vaisseau et la demande métabolique du tissu myocardique.

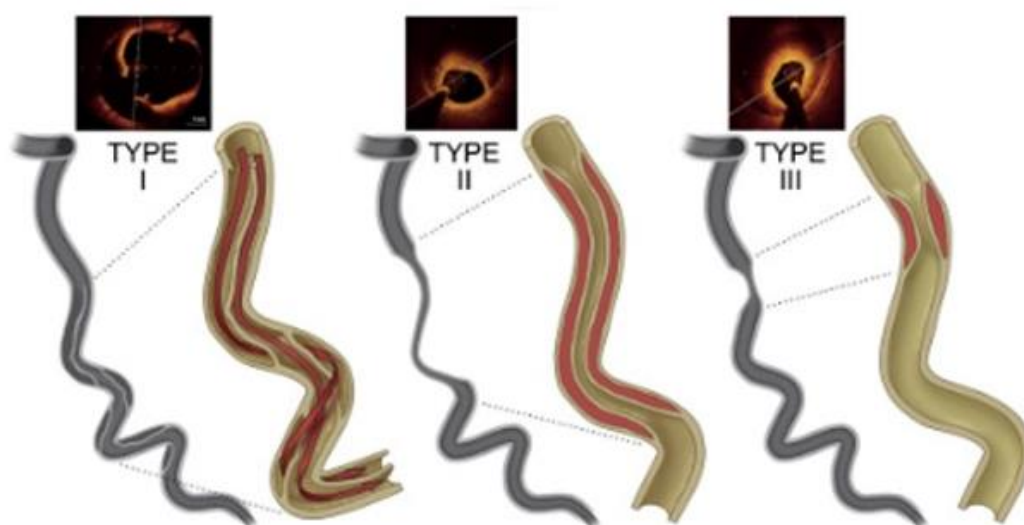
Le vasospasme est défini comme une vasoconstriction intense (>90%) d'une artère coronaire, qui peut être épigardique ou concerner la microcirculation. Il peut survenir spontanément en raison d'un trouble de tonus vasomoteur, ou être provoqué par un médicament ou une toxine (cocaïne, métamphétamine, fluorouracile) avec hyperréactivité des muscles lisses vasculaires. C'est une cause fréquente de MINOCA, diagnostiquée chez 27% (3) à 46% (12) des patients soumis à des tests de provocation.

Le système micro vasculaire, défini comme des vaisseaux < 0.5mm de diamètre, représente 70% de la résistance coronaire en l'absence de coronaropathie obstructive (19). Le dysfonctionnement micro vasculaire n'est diagnostiqué que par la mesure de débit intra coronaire à travers les vaisseaux épigardiques, avec des calculs comme l'indice de résistance microcirculatoire (20). L'angor microvasculaire est défini comme une douleur thoracique ischémique, sans obstruction coronaire épigardique mais avec un flux coronaire altéré.

Une dysfonction microvasculaire coronaire peut être détectée chez 30 à 50% des patients présentant une gêne thoracique et une coronaropathie non obstructive (20). Cependant, la dysfonction microvasculaire peut être la cause d'une ischémie, ou la conséquence d'une lésion myocardique d'origine ischémique ou non ischémique. En effet, il est possible d'observer des anomalies de perfusion sous stress secondaire à une cause quelconque d'œdème myocardique, comme les myocardites. Ainsi, la difficulté est d'identifier le rôle du dysfonctionnement microvasculaire dans le MINOCA et de déterminer s'il est la cause ou la conséquence d'un IDM. L'embolie ou la thrombose coronaire peuvent être la cause de MINOCA si elles touchent la microcirculation ou si la lyse du thrombus entraîne une lésion non obstructive à l'angiographie.

Il peut provenir de l'auricule gauche, des valves ou des artères coronaires. Ces événements peuvent également se voir dans des contextes de thrombophilie héréditaire ou lors d'états d'hypercoagulabilité acquis. Dans une revue systématique examinant l'utilisation des tests de thrombophilie chez les patients MINOCA, la mutation du facteur V Leiden ou la résistance à la protéine C activée sont observés respectivement chez 12 et 3% des patients (3).

La dissection spontanée de l'artère coronaire (DSAC) se traduit par une séparation des couches de l'artère coronaire épocardique d'origine spontanée (non traumatique ou iatrogène), responsable d'une hémorragie qui peut progresser jusqu'à provoquer une occlusion du vaisseau. Il s'agit d'une cause fréquente d'IDM chez les femmes de moins de 50 ans (21), en péri-partum ou en péri-ménopause (22). Le diagnostic est posé par la coronarographie, avec une classification proposée par *Saw et al* (23) (Figure 3) : présence d'une double lumière avec stagnation de produit de contraste pour le type 1, sténose longue et régulière (hématome intramural comprimant la lumière) pour le type 2, et le type 3 plus rare qui mime des lésions focales d'athérosclérose. En cas de doute angiographique, la confirmation se fera par imagerie endocoronaire (OCT ou IVUS) (24).



Figures 3 : Classification angiographique des dissections coronaires spontanées (24).

Les situations d'inadéquation entre l'offre et la demande peuvent se voir lorsqu'une plaque non obstructive réduit la capacité de transfert de l'oxygène vers les vaisseaux épicaudiques alors que la demande myocardique augmente. Les étiologies sont très hétérogènes, elles peuvent combiner les mécanismes sus cités (spasmes coronaire, thrombose) avec d'autres atteintes systémiques (tachyarythmie, anémie, hypotension, thyrotoxicose etc.).

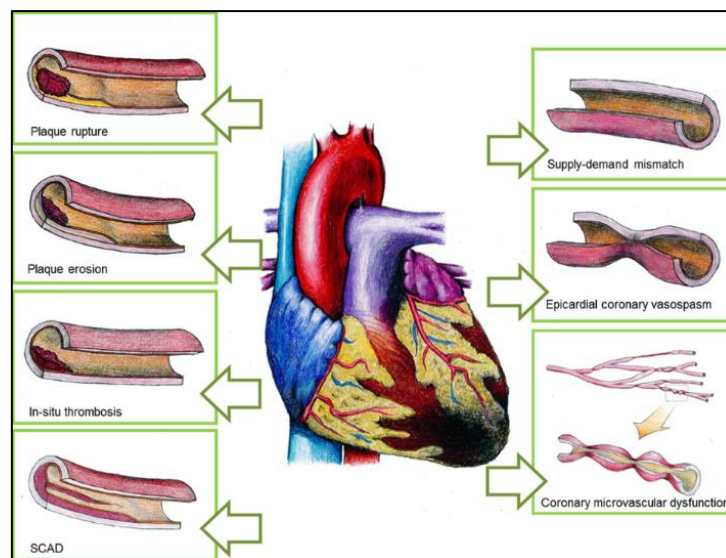


Figure 4 : Résumé des causes spécifiques des MINOCA, d'après la publication de *Tamis-Holland et al* (9).

SCAD : Dissection spontanée de l'artère coronaire.

3.2. Myocardite aiguë

La myocardite aiguë dans sa forme infarctus-like représente jusqu'à un tiers des causes de MINOCA (11). Elle est causée le plus souvent par une infection virale. Elle est plus rarement secondaire à une infection bactérienne, à des substances toxiques, post-radique ou d'origine auto-immune (25). Elle est plus fréquente chez le jeune homme, mais on peut retrouver cette pathologie à tout âge.

L'IRM est fondamentale pour le diagnostic, et recommandée dans les lignes directrices de l'European Society of Cardiology (ESC) (26) et de l'AHA (27). Bien que la biopsie myocardique reste le Gold Standard, celle-ci est rarement réalisée, car invasive avec une sensibilité

imparfaite. Ce geste peut être proposé en cas de complications : choc cardiogénique, trouble conducteur de haut grade ou événement rythmique ventriculaire soutenu, car elle impactera la prise en charge, notamment en cas de myocardite à cellules géantes, de sarcoïdose ou de myocardite à éosinophiles (27). Les critères diagnostiques proposés par l'ESC sont rappelés dans le tableau II (28).

On estime que jusqu'à 25% des patients vont présenter des complications (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) < 50%, arythmie ventriculaire soutenue, choc cardiogénique). La mortalité en cas de myocardite non compliquée est proche de 0% à 1 an, alors qu'elle est de 11% dans les formes compliquées (29). La myocardite serait responsable de 4 à 7.5% des cas de mort subite chez l'athlète (30). Enfin, le risque de développer une cardiomyopathie dilatée pourrait atteindre jusqu'à 20% selon les séries, en lien avec la cicatrisation de l'inflammation, responsable d'un remodelage ventriculaire (31).

Tableau II : Critères proposés pour le diagnostic d'une myocardite cliniquement suspectée, d'après l'ESC (28).

1- Paramètres cliniques : - Douleur thoracique aiguë, péricardique ou pseudo-ischémique - Dyspnée au repos ou à l'effort et/ou fatigue avec/sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche et/ou droite d'apparition <3 mois - Dyspnée au repos ou à l'effort et/ou fatigue avec/sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche et/ou droite d'apparition >3 mois - Palpitations et/ou arythmies et/ou syncope et/ou mort subite - Choc cardiogénique inexpliqué
2- Paramètres paracliniques : - <u>Anomalies électrocardiographiques</u> : bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, anomalie ST/T, pause sinusale, tachycardie ou fibrillation ventriculaire, fibrillation auriculaire, élargissement du QRS, onde Q, bas voltage, extrasystoles abondantes, tachycardie supraventriculaire - <u>Élévation des troponines T ou I</u> - <u>Échographie cardiaque</u> : Anomalie fonctionnelle et structurelle ventriculaire gauche et/ou ventriculaire droite : anomalie de la fonction globale ou régionale, anomalie de la fonction diastolique, dilatation ventriculaire, épaississement pariétal, épanchement péricardique, thrombus intracardiaque - <u>IRM Cardiaque</u> : Œdème et/ou anomalie de rehaussement précoce et/ou tardif
Critères d'exclusion : - Coronaropathie obstructive (>50%) à la coronarographie - Antécédent connu ou diagnostic différentiel posé permettant d'expliquer les symptômes
Une myocardite doit être suspectée en présence de : ≥ 1 critère clinique principal, avec ou sans critère clinique accessoire et ≥ 1 critère paraclinique ou si le patient est asymptomatique, ≥ 2 critères paracliniques

3.3. Cardiopathie de stress ou de Takotsubo

Cette cardiopathie de stress est décrite pour la première fois dans les années 1990, et représente environ 10% des MINOCA (11). Elle est désignée par le terme japonais Takotsubo, traduction de « piège à poulpe », en rapport avec la ballonnisation apicale du ventricule gauche que prennent les cas typiques en ventriculographie. Environ 90% des patients sont des femmes dont l'âge moyen est de 70 ans (32).

Elle se caractérise par une dysfonction ventriculaire gauche, aiguë et transitoire, secondaire à une sidération myocardique en l'absence de coronaropathie obstructive sous-jacente. L'Echocardiographie Transthoracique (ETT) retrouve une akinésie des étages médians et apicaux du ventricule gauche, avec une hyperkinésie basale. Cette dysfonction est résolutive en quelques jours à quelques semaines.

La complication la plus fréquente est l'insuffisance cardiaque aiguë, pouvant aller jusqu'au choc cardiogénique. Les troubles du rythme ventriculaire ont un impact important dans l'évolution à court terme chez 3 à 12% des patients. L'allongement de l'intervalle QT classiquement retrouvé, en est un facteur prédictif (33).

Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé. Certaines publications ont montré un rôle central du système nerveux sympathique, qui entraîne une production excessive de catécholamine dans un contexte de stress émotionnel et/ou physique, avec en conséquence des troubles de cinétique myocardique (32).

Des critères diagnostiques internationaux sont proposés dans un consensus d'expert en 2018 (critères InterTAK) (34).

Tableau III : Critères diagnostiques du takotsubo InterTAK, de 2018 (34).

1- Dysfonction ventriculaire gauche transitoire (hypokinésie, akinésie ou dyskinésie) avec ballonnisation apicale ou troubles de cinétique médians, basaux ou focaux. Une atteinte ventriculaire droite peut être associée. Ces troubles de cinétique pariétaux transitoires dépassent en général un territoire de systématisation vasculaire ; toutefois, de rares cas peuvent exister avec atteinte d'un territoire artériel (Takotsubo focal).
2- Un facteur déclenchant émotionnel, physique ou combiné peut précéder la survenue du TTS.
3- Des troubles neurologiques (hémorragies sous-arachnoïdiennes, AVC, AIT, etc.) ou un phéochromocytome peuvent être des facteurs déclenchants de TTS.
4- Des modifications de l'ECG sont présentes (sus- ou sous-décalage du segment ST, inversion des ondes T, prolongation de l'intervalle QTc). Toutefois, il existe des cas sans modification ECG.
5- Les biomarqueurs cardiaques (troponine et CPK) sont modérément augmentés. Une élévation significative du BNP est fréquente.
6- Une atteinte coronarienne significative n'est pas en contradiction avec un myocarde de stress.
7- Il n'existe pas d'argument en faveur d'une myocardite.
8- Les femmes après la ménopause sont principalement touchées.

4. Place de l'IRM cardiaque

L'IRM cardiaque est un outil fondamental chez les patients atteints de MINOCA. Sa réalisation a ainsi bénéficié d'une recommandation forte dans les directives de pratique clinique actuelles (10). Son rendement n'est pas parfait, puisqu'environ un quart des examens sont normaux (11). La caractéristique IRM clé permettant de différencier les 3 étiologies principales est la présence ou non de plages de rehaussement tardif en gadolinium, et le pattern de distribution « ischémique » ou « non ischémique » de ce rehaussement. Les séquences ciné nous permettent d'étudier la cinétique du myocarde, et la pondération en T2 nous permet d'étudier la présence et l'étendue de l'œdème/inflammation myocardique, ainsi que leur distribution. A cela s'ajoute l'analyse du T1 et T2 mapping, qui peut améliorer la détection des anomalies IRM, notamment pour le diagnostic de myocardite.

4.1. Ischémie

Sur les séquences IRM de rehaussement tardif, le pattern de distribution observé dans l'IDM est sous endocardique ou transmural, correspondant au territoire coronaire. Cette distribution s'explique par la progression du front ischémique de l'endocarde vers l'épicarde, avec une perte de contractibilité myocardique allant jusqu'à une nécrose complète (35). Il existe cependant des situations où d'authentiques MINOCA ne présentent pas de rehaussement tardif malgré une forte élévation de troponine, comme dans la thrombolyse endogène spontanée. Cela peut s'expliquer par une distribution de nécrose cardiomyocytaire étendue dans l'espace, avec un territoire coronaire transitoirement occlus, mais sans ilot en amas de cardiomyocytes nécrosés de taille contiguë suffisante pour être mise en évidence par la résolution spatiale des séquences standards de rehaussement tardif (36). On retrouve la présence d'un œdème péri lésionnel sur les images pondérées en T2 avec un signal régional élevé, en faveur d'un événement aigu. L'analyse de la perfusion permet de rechercher des signaux d'hypoperfusion dans les zones ischémiques, après injection de Gadolinium en séquence pondérée en T1 en écho de gradient.

4.2. Myocardite

Classiquement, l'IRM permet de montrer une augmentation du contenu tissulaire en eau (œdème) avec un hypersignal sur les séquences en pondération T2, une augmentation du contraste précoce en pondération T1 (hyperémie), ainsi qu'un rehaussement tardif au gadolinium de manière régionale. La localisation de l'hypersignal T2 ou du rehaussement tardif se fait au niveau sous-épicaire et médio-mural. En cas de probabilité clinique d'une myocardite, les critères de consensus de « Lake Louise » révisés en 2018 sont utilisés pour confirmer le diagnostic (37). La sensibilité diagnostique de l'IRM cardiaque varie selon la

présentation, plus élevée pour les infarctus-like, faible pour les présentations de type cardiomyopathie et très faible pour les présentations avec arythmie (38).

Tableau IV : Critères de myocardite à l'IRM cardiaque (Lake Louise, 2018) (37).

Critères majeurs (2/2 critères nécessaires)	Œdème myocardique (T2-mapping ou T2W)	Hyperintensité régionale en séquence «short inversion»
		Hyperintensité globale en séquence «short inversion» avec un ratio supérieur à 2,0 par rapport au muscle squelettique
	Lésion myocardique non ischémique	Augmentation régionale ou globale du temps de relaxation myocardique T2
		Augmentation régionale ou globale du temps de relaxation myocardique en T1 natif ou du volume extra-cellulaire
Critères supplémentaires	Prise de contraste focale sous-épicaudique de distribution non ischémique sur les séquences tardives («inversion recovery» avec injection de gadolinium)	
	Épanchement péricardique sur les séquences ciné, hyperintensité du péricarde sur les séquences de rehaussement tardif, T1-mapping ou T2-mapping	
	Hypokinésie régionale ou globale sur les séquences ciné	

4.3. Takotsubo

L'IRM se caractérise par l'absence de rehaussement tardif en gadolinium, traduisant l'absence de nécrose ou de fibrose et permettant une distinction avec les autres causes de MINOCA. Les séquences ciné révèlent une ballonnisation du ventricule gauche, une akinésie apicale et médioventriculaire, une hyperkinésie compensatrice de la base avec inconstamment une altération de la FEVG. La présence d'un œdème myocardique peut être retrouvée avec un hypersignal en pondération T2 en rapport avec l'anomalie contractile à la phase aiguë. Il n'y a pas d'anomalie de perfusion précoce, témoignant d'une intégrité vasculaire (39,40).

4.4. IRM normale

Huit à 67% des patients atteints de MINOCA ne présentent aucun signe de rehaussement tardif en gadolinium, d'œdème myocardique ou de trouble de cinétique à l'IRM (36,41). En effet, la limite inférieure de détection de la nécrose myocardique est inconnue. Il est probable qu'une faible élévation de la troponine limite les capacités diagnostiques de l'IRM, particulièrement avec les nouveaux dosages de troponine haute sensibilité. Pour autant, un taux de troponine > 100 fois la normale peut être observé en l'absence de rehaussement tardif (42). Les résultats de l'IRM peuvent également dépendre du délai de l'imagerie, puisqu'une analyse tardive peut entraîner un résultat faussement normal sur certains paramètres tels que l'œdème ou les troubles transitoires de cinétique. On considère que le rendement diagnostique est correct lorsque l'IRM est réalisée dans les 2 semaines, mais ce délai est arbitraire (43). *GL Williams et al* ont montré à travers une publication de 2022 que lorsque la troponine T $\geq 211\text{ng/L}$, une IRM réalisée dans les 14 jours conduit à un rendement diagnostique élevé à 94%, contre 72% au-delà de 14 jours (44).

Le sous-groupe avec une IRM normale soulève la question de savoir si la troponine élevée était un marqueur de lésion myocardique ou le témoin d'un autre diagnostic comme l'embolie pulmonaire, le sepsis, l'insuffisance rénale terminale, les accidents vasculaires cérébraux, la détresse respiratoire aigüe etc.

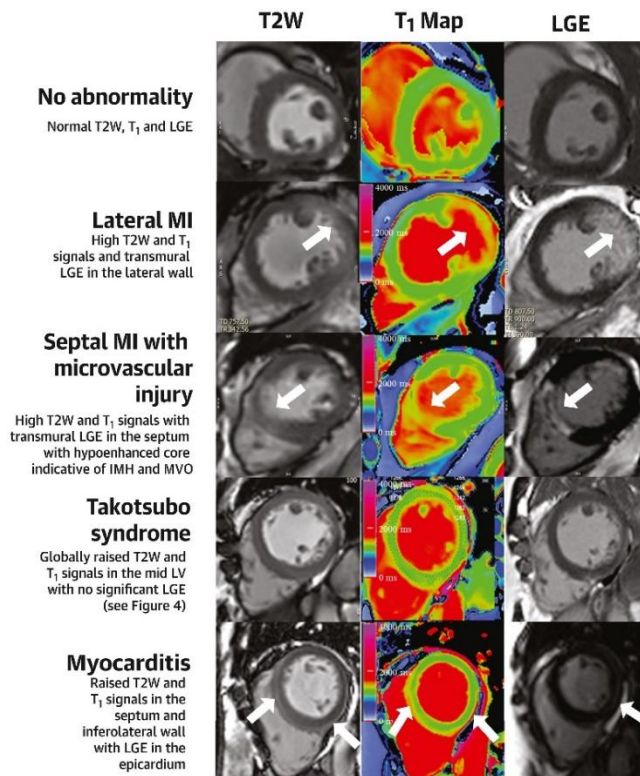


Figure 5 : Exemples de résultats d'IRM multiparamétrique des différentes étiologies de SCA-CS, d'après Shanmuganathan et al (45).

Utilisation des images pondérées en T2 (T2W), de la cartographie T1, et du rehaussement en Gadolinium (LGE). De haut en bas : IRM normale, IDM sans lésion microvasculaire, IRM avec lésion microvasculaire, syndrome de takotsubo, myocardite. Les flèches blanches montrent les zones de pathologie focale.

5. Traitements

5.1. MINOCA

Les MINOCA bénéficient d'un traitement basé sur la cause. Il n'existe pas de consensus à ce jour. Alors que l'ESC recommande l'utilisation d'aspirine, de statine et d'inhibiteurs calciques pour les vasospasmes (10), l'AHA réserve l'utilisation de statines et d'antiagrégants plaquettaires aux MINOCA avec rupture de plaque (9).

En dehors des cas associés à une dysfonction ventriculaire gauche qui bénéficient de recommandations spécifiques (46), il y a peu de donnée sur l'utilisation des inhibiteurs de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ou de bêtabloquants, mais certaines études suggèrent un bénéfice au long cours de ces traitements (4). On peut également proposer la réadaptation cardiaque, avec un effet bénéfique sur la mortalité toute cause et la survenue d'évènements cardiaques (47). Deux études prospectives randomisées et multicentriques de plus grande ampleur, MINOCA-BAT (48) et WARRIOR (49) sont en cours, et apporteront des précisions sur les bénéfices d'un tel traitement.

En cas de perturbation de plaque (rupture ou érosion), le traitement est proche de celui de l'IDM avec obstruction coronaire significative. Il repose sur la prévention secondaire par l'aspirine, la statine, l'IEC/ARAI, la modification du mode de vie ainsi que la réadaptation cardiaque. L'ajout d'un bêtabloquant et d'un inhibiteur des récepteurs P2Y12 est controversée, avec des données divergentes. *Lindahl et al* (4) ont montré à travers l'analyse du registre SwedeHeart une tendance à un bénéfice des bêtabloquants sur la survenue d'évènements cardiovasculaires, alors qu'aucun bénéfice n'est observé avec la bithérapie antiagrégante.

Le traitement du vasospasme coronaire repose sur l'utilisation d'inhibiteurs calciques (dihydropyridiniques ou non-dihydropyridiniques) et de nitrates en première intention. L'association d'inhibiteurs calciques ou l'ajout de nicorandil s'envisage dans les formes réfractaires. Ces traitements permettent de lever le spasme actif, et de prévenir les symptômes récurrents et les arythmies. Certaines données suggèrent l'utilisation d'aspirine à faible posologie via l'inhibition de la vasoconstriction médiée par le thromboxane-A2, ainsi que de statine (19).

Il existe très peu de données quant au traitement de la dysfonction microvasculaire. Certaines études proposent à visée symptomatique les traitements par IEC/ARAI, bêtabloquants, dipyridamol ou ranolazine (19). La supplémentation en L-Arginine peut être proposée, mais repose sur des données anciennes (50).

Le traitement des maladies thromboemboliques coronaires repose sur la prise en charge de la cause sous-jacente. Il n'existe pas d'essai recommandant une anticoagulation au long cours ou un traitement antiplaquettaire pour traiter le MINOCA due à une embolie coronaire.

Il n'existe pas d'essai clinique randomisé comparant l'efficacité des traitements médicaux ou de la revascularisation dans la DSAC. Cependant, il est courant d'éviter le recours à une intervention coronaire percutanée en dehors des cas d'instabilité hémodynamique ou de sus-décalage du segment ST avec une artère occluse (51). En effet, il est observé une régression de la dissection dans 70% des cas sous traitement médical, et un taux élevé de complication en cas d'angioplastie (progression de la dissection ou hématome intramural) (52,53). Il est recommandé l'utilisation d'aspirine faible dose, de bêtabloquant et d'IEC/ARAII en cas de dysfonction ventriculaire gauches, avec une prudence en cas de grossesse compte tenu de la tératogénicité (52).

5.2. Myocardite aigue

Des mesures générales s'appliquent à tous les patients, avec repos et observation clinique au cours des premiers stades de la myocardite, car les formes aiguës ont une évolution incertaine. Le traitement varie selon que la présentation soit compliquée ou non compliquée.

Le traitement recommandé pour les myocardites non compliquées, repose sur une surveillance et un traitement antalgique simple. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est débattue, et n'est pas recommandée (28). Ils peuvent s'envisager en cas d'atteinte péricardique associée, de même que la colchicine.

Les patients doivent pouvoir bénéficier d'un accès rapide à une assistance circulatoire en cas de signes précoces de choc cardiogénique, avec l'orientation vers des unités de soins intensifs en cas de nécessité d'un support par agents inotropes.

Les bêtabloquants peuvent être utilisés pour traiter et prévenir les arythmies, qui sont généralement réversibles après résolution de la phase inflammatoire, avec une prudence accrue en cas de détérioration de la FEVG (54).

Enfin, les traitements spécifiques dépendent des étiologies.

5.3. Takotsubo

Nous disposons de peu d'essais prospectifs randomisés dans cette population. Les stratégies thérapeutiques sont basées sur l'expérience clinique. Un consensus d'expert est publié en 2018 pour aider à la prise en charge de ces patients (55).

Le traitement par bêtabloquant semble raisonnable jusqu'à la récupération complète, mais doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une bradycardie et un allongement de l'intervalle QT. Les IEC/ARAII peuvent faciliter la récupération ventriculaire gauche, et les diurétiques sont à utiliser en cas de surcharge hydrosodée.

Cependant, il n'y a aucune preuve d'un bénéfice en termes de survie pour l'utilisation de ces traitements à long terme, en dehors d'une tendance à l'amélioration de la survie avec l'utilisation des IEC/ARAII (32).

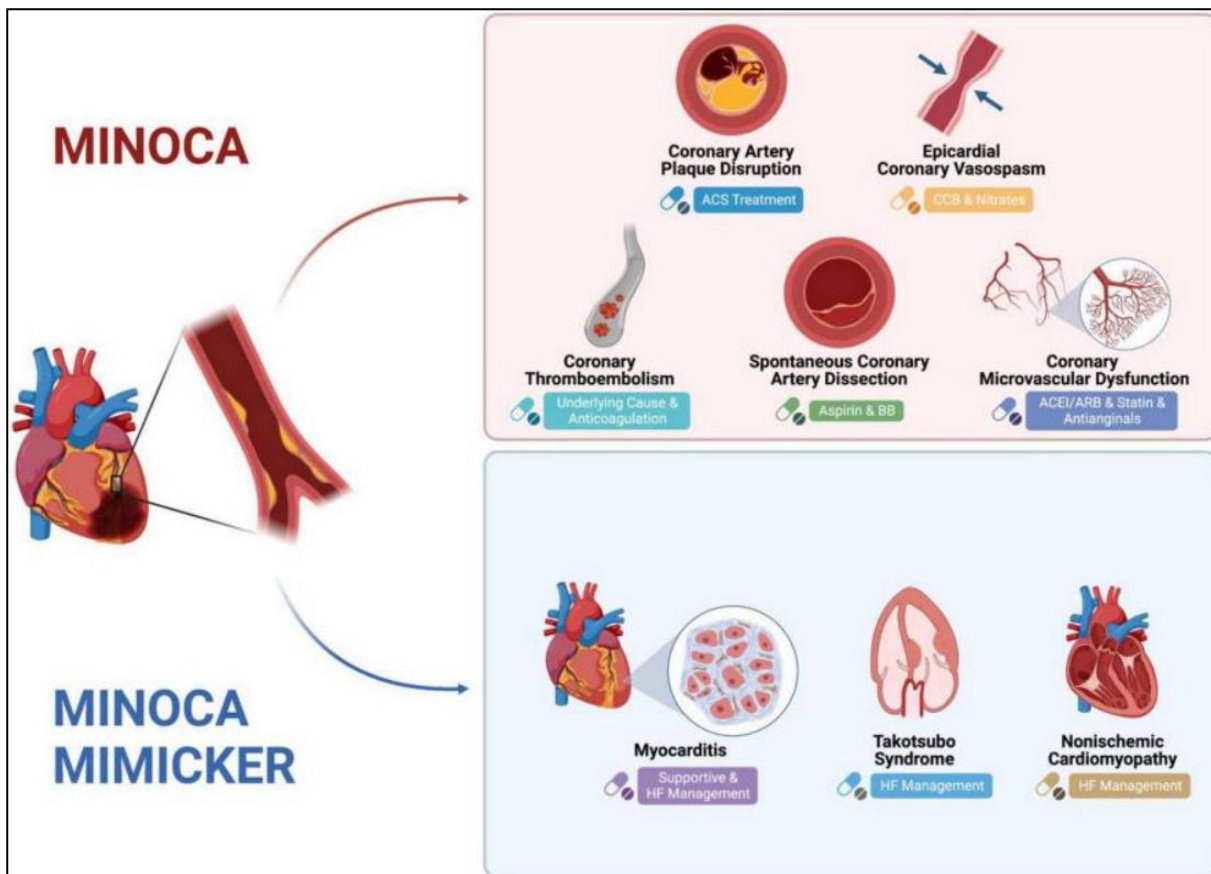


Figure 6 : Conclusion sur les étiologies de MINOCA et de MINOCA-mimicker avec leurs traitements respectifs, d'après la publication de *Mildiz M et al, 2022* (56).

Can we improve our diagnostic performance of acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries using Machine Learning?

1. Introduction

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is defined by the fourth universal definition of myocardial infarction (MI). It is characterized by an MI without significant coronary obstruction (*i.e.*, greater than 50%) in the epicardial coronary arteries on angiography, with the exclusion of non-ischemic causes (2). Currently, 6% to 14% of MI patients who undergo coronary angiography receive a final diagnosis of MINOCA (3). Non-ischemic causes are grouped under the term MINOCA mimickers, which have initial presentation similar to acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries (ACS-NOCA) but require different approaches (myocarditis, Takotsubo cardiomyopathy, non-ischemic cardiomyopathies).

There are few specific clinical or paraclinical criteria to differentiate the etiological diagnosis (43,57,58), which complicates patient management in terms of follow-up and therapeutic orientation. To differentiate MINOCA from MINOCA mimickers, no clinical risk score exists; however, various imaging modalities are available, such as intracoronary imaging, which has the disadvantage of being invasive (59), and particularly cardiac magnetic resonance imaging (CMR), which combines multiple sequences to provide a diagnosis in 73% of cases within 10 days, although its availability is often limited (11).

We need to improve our ability to refine the underlying diagnosis of ACS-NOCA. New mathematical approaches, such as machine learning techniques combined with clustering analyses based on supervised and unsupervised learning algorithms, offer promising perspectives. Based on a set of variables associated with different diagnoses, the model can identify complex, non-linear relationships that elude traditional statistical methods (60).

The aim of this study is to identify and characterize clinical profiles within the various phenotypes of ACS-NOCA confirmed by CMR, using machine learning analyses. Secondly, we aim to highlight CMR parameters that differentiate the phenotypes of ACS-NOCA.

2. Methods

Data were collected from the database of the University Hospital of Angers (France), with a retrospective recruitment of 427 patients presenting with ACS-NOCA between January 2014 and December 2023 who underwent cardiac CMR. We collected demographic, physical, clinical, biological, electrocardiographic, imaging data (echocardiography and CMR), as well as coronary angiography results.

The CMR analysis included cine analysis, T2 TSE, T1 and T2 mapping, first-pass perfusion, and late gadolinium enhancement (LGE). All coronary angiography images were reviewed by an interventional cardiologist, blinded to the final diagnosis.

2.1. CMR Acquisition and Analysis

All imaging studies were performed using either a 1.5T or 3T magnetic resonance imaging (MRI) at the University Hospital of Angers. A first-pass perfusion defect indicated myocardial ischemia, evidenced by reduced contrast uptake in specific myocardial regions following gadolinium injection, in a T1-weighted gradient echo sequence. LGE, performed 10-15 minutes post-injection using an inversion-recovery gradient sequence, allowed the characterization of cardiomyopathies into ischemic and non-ischemic subtypes. T1 mapping analysis in both pathological and healthy areas evaluated myocardial fibrosis and tissue composition changes, while T2 mapping was more sensitive to inflammation and oedema (61).

Cine-MRI and LGE analysis classified patients into five distinct groups: Myocarditis (n=209; 48.95%), defined by a non-ischemic LGE pattern (subepicardial or intramyocardial); MINOCA (n=85; 19.91%), defined by subendocardial and/or transmural LGE with coronary distribution; Takotsubo syndrome (n=45; 10.54%), characterized by typical apical akinesia and absence of LGE; Normal CMR (n=58; 13.58%); Abnormal CMR without diagnosis (n=30; 7.03%).

2.2. Statistical Analysis

Among the 119 initial variables, we selected 46 as the most relevant. We used stratified random partitioning to create an initial training set comprising 80% of the samples and a test set comprising the remaining 20% to assess prediction quality, stability, and generalization. The training dataset will also undergo a new 80%/20% partitioning (validation set) to test and select the best model, with optimal hyperparameters. Multivariate imputation was used to manage missing data (less than 1% of the data), and 10 variables with more than 10% (up to 37%) missing data were imputed using the median or the mean. Quantitative variables were normalized using a median-centered method and adjusted based on the 5-95th percentile

standard deviation to reduce the impact of outliers and facilitate model learning. The 46 variables were validated after applying three selection algorithms (Boruta, Multisurf, and ElasticNet), which did not identify any irrelevant or redundant variables to eliminate at this stage. Several machine learning algorithms were tested (logistic regression, Support Vector Machine, random forest, and Light Gradient Boosting Machine), with selection of the best algorithm based on its performances on the validation set. The performance evaluation of the selected models is presented with ROC curves and the area under the curve (AUC), based on the test set, allowing for comparison of predictive performance of the models between groups. Additionally, other metrics such as overall accuracy, precision (positive predictive value), recall (sensitivity), and F1-score (harmonic mean of precision and recall) were used for a more detailed performance evaluation across each class. Model predictions were presented as a confusion matrix, based on the test set results. The Shapley additive explanations (SHAP) algorithm was used to visually show the importance of each predictive factor across all groups without knowledge of the direction of influence (SHAP importance plot) and within each group individually, highlighting the direction of influence (SHAP summary plot).

We will conduct two supervised modeling approaches: 1) The first using the 31 clinical variables, excluding CMR parameters; 2) The second using the 46 variables, incorporating CMR parameters other than late gadolinium enhancement.

An unsupervised projection using UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) was employed to visualize the clustering of the 427 patients, reducing the dimensionality of the data while preserving their topological structure.

3. Results

The main characteristics of the study population are shown in Table I, CMR data in Table II, and coronary angiography data in Table III.

3.1. Study Population

The study included 427 patients presenting with ACS-NOCA. The population consisted of 37.9% women, with a median age of 49 years [IQR 30; 66.1]. The myocarditis group had most men (81.3%), whereas the Takotsubo group was predominantly female (97.8%) and older (75 years, [IQR 65; 81.4]). Cardiovascular risk factors, such as hypertension (26.8%), smoking (39.3%), and dyslipidaemia (17.6%), varied between groups, with higher prevalence in the Takotsubo and MINOCA groups. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was 56.6% [IQR 50.7; 61.6%], which was lower in the Takotsubo group (48%, [IQR 38.4; 51.8%]). Troponin levels were highest in the MINOCA group, with a median elevation of 192 times the normal level [IQR 16.5; 287]. A total of 292 patients (68.4%) underwent coronary angiography, which was normal in 49.7% of instances, especially in the myocarditis group (76%). Regarding treatments, beta-blockers were widely used, particularly in the myocarditis (79.4%), MINOCA (83.5%), and Takotsubo (84.4%) groups, while statins were mainly prescribed in the ischemia group (68.2%).

3.2. Unsupervised Analysis

In our analysis, UMAP did not reveal distinct clusters, although a trend was observed in the Takotsubo group (Figure 1).

3.3. Supervised Analysis of Clinical Criteria (Excluding Cardiac CMR Parameters)

The Random Forest model achieved the best performance on this model. Indeed, it performed well in identifying patients in the Takotsubo and myocarditis groups, with AUCs of 0.96 and 0.87, respectively. However, performance was lower for the other groups, with an AUC of 0.75 for the MINOCA group, 0.74 for the normal CMR group, and 0.64 for the abnormal CMR group without diagnosis (Figure 2).

Figure 3 shows the influence of the 31 variables on the entire model. The two most influential variables for predicting the different diagnoses were age and the presence or absence of coronary atheroma on angiography, followed by LVEF, sex, and troponin peak.

Figure 4 shows the 20 most important variables for each group according to the SHAP values of our model. For the normal CMR group, a high troponin peak, young age, and reduced LVEF decreased the probability of belonging to this group, while a normal electrocardiogram (ECG) was an important predictive factor. For the myocarditis group, young age, absence of coronary atheroma, and male sex were predictive, as were clinical infectious syndrome, biological inflammatory syndrome, and ST-segment elevation on ECG. The presence of atheroma, higher age, and elevated troponin peak were predictive variables for the MINOCA group. Advanced age, reduced LVEF, and female sex were the most predictive variables for the Takotsubo group. Finally, reduced LVEF, dyspnea, a low troponin peak, and the absence of ST-segment elevation on ECG tended to be important predictors for the abnormal CMR group without a specific diagnosis.

The confusion matrix (Figure 5) presents the predictions made by the model on the test set using only clinical data. No patients were correctly classified in the normal or abnormal CMR groups without diagnosis. The model correctly identified 39 patients in the myocarditis group (n=42), 7 in the MINOCA group (n=17), and 6 in the Takotsubo group (n=9). However, misclassifications occurred, such as in the myocarditis group, where two patients were incorrectly classified in the MINOCA group and one in the Takotsubo group.

Table IV shows the model's metrics on the same data. The overall accuracy of the model was 0.60, with an accuracy of 0.64 for the myocarditis group, 0.60 for the Takotsubo group, and 0.50 for the MINOCA group, while scores were null for the normal and abnormal CMR groups without diagnosis. For the myocarditis group, the sensitivity was high at 0.93, with an F1-score of 0.76. Specificity, calculated from the confusion matrix, was low at 0.37.

3.4. Integration of CMR Data with Clinical Data in Supervised Analysis

The best model, incorporating CMR data, was the Light Boosting Gradient Machine, which led to improved performance with an AUC of 0.96 in the Takotsubo group, 0.92 in the myocarditis group, 0.89 in the normal CMR group, 0.87 in the MINOCA group, and 0.86 in the abnormal CMR group without diagnosis (Figure 6).

Figure 7 displays the importance of the 26 most predictive features across the five groups. The two most influential variables for the model were CMR parameters: presence or absence of T2TSE hypersignal and maximum T1 mapping value in the pathological zone.

Figures 8 shows the 20 most important variables for each group, according to SHAP values from our model. As expected, the absence of CMR abnormalities was predictive of the normal

CMR group, such as the absence of T2TSE hypersignal, normal T1 or T2 mapping values in the pathological zone, absence of hypokinesia, and preserved LVEF. The three most predictive variables for the myocarditis group were non-CMR factors, including young age, absence of coronary atheroma, and a low BMI, followed by the presence of an infectious syndrome and ST-segment elevation on ECG. The presence of a perfusion defect on CMR was strongly predictive of the MINOCA group, followed by focal hypokinesia and the presence of atheroma on coronary angiography. Female sex, the presence of focal akinesia on CMR, older age, and high maximum T1 mapping values in the pathological zone were the most predictive variables for the Takotsubo group. Finally, the absence of elevated T2 mapping values in the pathological zone and the absence of T2TSE hypersignal were predictive of the abnormal CMR group without a diagnosis, while dyspnoea, elevated left ventricular mass index, and elevated maximum T1 mapping values in remote areas were predictive.

The confusion matrix (Figure 9) shows the predictions made by the model on the test set, integrating CMR data with clinical data. No patients were correctly classified in the abnormal CMR group without a diagnosis. The model correctly identified 6 patients in the normal CMR group (n=12), 36 in the myocarditis group (n=42), 10 in the MINOCA group (n=17), and 3 in the Takotsubo group (n=9). Other patients were misclassified into different groups.

Table IV shows the model's metrics for these same data. The overall accuracy of the model was slightly better at 0.64, with an accuracy of 0.75 for the Takotsubo group, 0.72 for the myocarditis group, 0.67 for the MINOCA group, and 0.40 for the normal CMR group, while accuracy remained zero for the abnormal CMR group without diagnosis.

4. Discussion

Using machine learning, this study enabled a better characterization of ACS-NOCA subgroups, particularly myocarditis and Takotsubo, based on clinical variables with strong predictive value. However, diagnosing other groups remained challenging, as our model does not achieve sufficient performance based on the collected criteria. The introduction of CMR data allows for a more reliable diagnostic approach, demonstrating overall excellent performance across the five groups. We showed the usefulness of CMR parameters beyond late gadolinium enhancement (LGE) for refining the diagnosis, which is particularly valuable in complex and/or atypical cases, such as T1 and T2 mapping analyses and perfusion assessment.

In our analysis, the absence of distinct clusters using the UMAP approach suggests significant overlap in clinical, biological, and imaging characteristics among the various pathological entities. This lack of clear distinction between groups reflects the complexity of diagnoses and emphasizes the limitations of an unsupervised clustering approach (62). Moreover, the small number of patients included in our study likely contributed to the failure to identify clusters, as a larger sample might have allowed better representation of the nuances specific to each group. This observation reinforces the need for more complex methods, such as supervised analysis, which can more effectively integrate the multiple dimensions of available data.

Takotsubo syndrome is relatively straightforward to diagnose in its classic apical form, typically occurring in elderly women in the context of acute stress, with reduced LVEF and apical kinetic abnormalities (32), which emerge as key parameters in our models. Myocarditis typically affects younger patients, with a male predominance, presenting with infectious syndrome and/or biological inflammatory syndrome (63). These characteristics are also captured in our

model for these groups. Coronary angiography provides essential information for differentiating myocarditis from MINOCA, which is a challenge in daily practice. The absence of atheroma strongly indicates myocarditis, whereas the presence of atheroma further suggests an ischemic cause. In the literature, coronary atheroma, high troponin peaks, and the absence of biological inflammation are markers of MINOCA (57), which are well reflected in our model, validating its use. These parameters, accessible before the CMR is performed, help the diagnostic process and allow for the early initiation of appropriate treatment.

While the AUC indicates encouraging performance for distinguishing Takotsubo and myocarditis groups, it does not directly reflect the proportion of correct predictions but rather to the model's ability to separate classes. The model's metrics reveal notable limitations in its practical application. With an overall accuracy of 0.60, the clinical model alone remains moderately effective, as it makes errors in 40% of cases. Based on a standard threshold of 0.5, the model demonstrates excellent performance in detecting myocarditis with a sensitivity of 0.93, but only 64% of patients classified in this group are truly affected. The F1-score of 0.76 demonstrates the model's overall ability to predict positive cases while limiting certain errors (particularly false negatives), although the low specificity (0.37) shows that there are still too many false positives.

Therefore, the model cannot be used alone for reliable clinical decision-making and must be complemented by other analyses or examinations. However, these results are limited by the small size of the test set, and the imbalanced class distribution in the training set. Improved performance is essential for the development of an individual risk score based on clinical data and machine learning analyses, which would enable the estimation of the probability of

belonging to one another condition (64), propose appropriate treatment, and optimize CMR prescriptions, given their limited availability.

Our study provides insights into the interpretation of CMR sequences for identifying different ACS-NOCA diagnoses, integrating clinical data, which significantly improves AUC performance across all groups. This tool is valuable to confirm diagnostic certainty or increasing certainty in atypical presentations. However, overall accuracy remains imperfect, with 36% incorrect diagnoses. Beyond LGE sequences, which are predominant in diagnostic assessment, we highlight the importance of T1/T2 mapping, first-pass perfusion defects, and segmental wall motion abnormalities in predicting different groups.

T1 mapping through the measurement of T1 longitudinal relaxation time is used for diagnostic orientation. Elevated values in the acute phase indicate increased water content in the interstitial compartment, secondary to the presence of oedema or fibrosis (65). Elevated maximum T1 mapping values in the acute phase in pathological zones are among the most predictive CMR parameters for the Takotsubo group in our study, consistent with literature data and helping predict disease progression (66). Indeed, the highest T1 mapping values were recorded in the Takotsubo group (Table II). However, while it is common to find T1 mapping abnormalities in remote areas related to diffuse involvement (67), this criterion was not found to be relevant for predicting the syndrome in our model. We encounter limitations in the use of T1 mapping within the MINOCA and myocarditis groups, as this parameter is weakly predictive, despite its classical association with these pathologies in the literature (68,69). It is expected that these two pathologies show focal T1 elevations, but some characteristics are missing in our analysis, such as coronary or focal territory involvement,

combination with oedema or segmental wall motion abnormalities, or inferolateral wall involvement (70,71).

First-pass perfusion defects are classically found in the acute phase of MI and represent an early marker of the functional impact of coronary lesions (72). This parameter is easy to obtain and is the most strongly associated factor with the MINOCA group in our model. We recommend its systematic collection in the context of ACS-NOCA.

We were surprised by the model's minimal use of transverse relaxation time (T2) in the description of the MINOCA, myocarditis, and Takotsubo groups. Indeed, these three pathologies cause myocardial damage leading to oedema, which is reflected on CMR by an increased T2 relaxation time, highlighted by T2-weighted imaging (73) and quantified by T2 mapping techniques (74). Firstly, it is likely that the elevation of T2 is highly heterogeneous among the groups, and therefore does not become discriminative. Furthermore, myocardial oedema and inflammation are reversible and tend to resolve over time. The variation in the timing of the CMR could introduce statistical noise, potentially explaining the loss of power of this parameter. Additionally, the lower spatial resolution of T2 may reduce its ability to detect subtle differences in myocardial regions, particularly in cases of diffuse or localized damage. A more detailed segmental characterization could lead to a more precise diagnosis: assessing coronary territory involvement, segmental wall motion abnormality, or base-apex gradient evaluation. These last two points may justify a deep learning approach focused on the image itself (75).

Machine learning is becoming increasingly significant in medical research, offering valuable perspectives for addressing complex pathologies. Recent studies have demonstrated its

effectiveness in identifying patient subgroups in cardiac amyloidosis (76) and ACS (77–79), which have specific risk profiles that might not be detected by traditional statistical methods. This ability to discriminate complex phenotypes opens the door to more personalized follow-up and treatment, enabling true precision medicine. This is particularly important for diseases like heart failure or coronary artery diseases, which have broad definitions and encompass multiple distinct pathophysiological mechanisms (62). However, the practical application of machine learning remains a challenge, due to the need to translate complex mathematical models into clinically applicable tools.

Finally, machine learning has certain limitations. 1) It is considered a “black box” because it produces predictions without providing a clear understanding of how input variables were used to generate these results. This opacity makes it difficult to understand the relationships the model has established between different variables. However, the use of SHAP provides insights into the contribution and relationship of the variables. 2) Training bias introduces variability in the training data, linked to differences in patient characteristics used to train the model. This challenges the identification of common patterns and introduces noise, making prediction tasks more difficult, particularly in light of substantial heterogeneity of profiles and measurements. An imbalance in class distribution complicates the learning process, leading to improved model performance for majority groups at the expense of other classes (62). We should conduct the same study in a multicenter setting to limit this bias and improve the evaluation of the model’s generalization. 3) Overfitting must be prevented. This occurs when the model is overly fitted to the training data, highlighting characteristics that are very specific to a patient subgroup, which do not reflect the general population. The model may assign excessive importance to a variable that is only relevant within a limited data sample, thereby losing its ability to

generalize and to make reliable predictions for new patients (80). However, in our model, the overall statistical performance on the test set is very good, suggesting minimal overfitting.

5. Conclusion

This study suggests that the use of machine learning models could not only improve patient classification but also contribute to better management of complex or atypical cases through CMR. The model's ability to integrate imaging, clinical, and biological data provides a more comprehensive approach, which is sometimes necessary in challenging diagnoses.

However, the main limitation remains the interpretation of these results, particularly when influential variables do not always align with our current knowledge. This highlights the need for a combined integration of clinical expertise and machine learning outcomes to refine diagnosis and management.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 14 janv 2019;40(3):237-69.
3. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 10 mars 2015;131(10):861-70.
4. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 18 avr 2017;135(16):1481-9.
5. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc*. 3 juill 2018;7(13):e009174.
6. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, Tavella R, Michael, Williams JA, et al. Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis From the MINOCA Global Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. nov 2021;14(11):e007880.
7. Feldman L, Steg PG, Amsallem M, Puymirat E, Sorbets E, Elbaz M, et al. Editor's Choice—Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. avr 2017;6(3):262-71.
8. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med*. janv 2020;133(1):73-83.e4.
9. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 30 avr 2019;139(18):e891-908.
10. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 7 oct 2023;44(38):3720-826.
11. Mileva N, Paolisso P, Gallinoro E, Fabbriatore D, Munhoz D, Bergamaschi L, et al. Diagnostic and Prognostic Role of Cardiac Magnetic Resonance in MINOCA: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. mars 2023;16(3):376-89.

12. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 7 janv 2018;39(2):91-8.
13. Rampidis GP, Kampaktsis PN, Kouskouras K, Samaras A, Benetos G, Giannopoulos AA, et al. Role of cardiac CT in the diagnostic evaluation and risk stratification of patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries (MINOCA): rationale and design of the MINOCA-GR study. *BMJ Open*. 1 févr 2022;12(2):e054698.
14. Yoo SM, Jang S, Kim JA, Chun EJ. Troponin-Positive Non-Obstructive Coronary Arteries and Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Definition, Etiologies, and Role of CT and MR Imaging. *Korean J Radiol*. déc 2020;21(12):1305-16.
15. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GBJ, Feit F, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 27 sept 2011;124(13):1414-25.
16. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. janv 2014;167(1):59-67.
17. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost*. mars 2016;115(3):509-19.
18. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 5 nov 2013;62(19):1748-58.
19. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ*. févr 2009;18(1):19-27.
20. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 1 sept 2017;38(33):2565-8.
21. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 29 août 2017;70(9):1148-58.
22. Kim ESH. Spontaneous Coronary-Artery Dissection. *N Engl J Med*. 10 déc 2020;383(24):2358-70.
23. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 1 déc 2014;84(7):1115-22.
24. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, Kim ESH, Gulati R, Price JE, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 25 août 2020;76(8):961-84.
25. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93.

26. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. juill 2012;33(14):1787-847.
27. Ammirati, Frigerio M, Adler ED, Basso C, David, Birnie H, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. nov 2020;13(11):e007405.
28. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 1 sept 2013;34(33):2636-48.
29. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 11 sept 2018;138(11):1088-99.
30. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 3 mars 2009;119(8):1085-92.
31. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res*. 24 mai 2019;124(11):1568-83.
32. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 3 sept 2015;373(10):929-38.
33. Del Buono MG, Damonte JJ, Moroni F, Ravindra K, Westman P, Chiabrando JG, et al. QT Prolongation and In-Hospital Ventricular Arrhythmic Complications in Patients With Apical Ballooning Takotsubo Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 déc 2022;8(12):1500-10.
34. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 7 juin 2018;39(22):2032-46.
35. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD. MR Imaging of Myocardial Infarction. *RadioGraphics*. sept 2013;33(5):1383-412.
36. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 14 janv 2017;38(3):143-53.
37. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 18 déc 2018;72(24):3158-76.

38. Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. mars 2014;7(3):254-63.
39. Plácido R, Cunha Lopes B, Almeida AG, Rochitte CE. The role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson*. 12 oct 2016;18(1):68.
40. Melay M, Oloude E, Hounkpatin B, Ferrier N, Long JL, Croisille P, et al. Aspect IRM atypique du syndrome de tako-Tsubo : à propos d'un cas. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 févr 2015;64(1):54-8.
41. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273(2):189-96.
42. Leurent G, Langella B, Fougerou C, Lentz PA, Larralde A, Bedossa M, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis*. mars 2011;104(3):161-70.
43. Dastidar AG, Singhal P, Rodrigues JC, Ahmed N, Palazzuoli A, Townsend M, et al. Improved diagnostic role of CMR in acute coronary syndromes and unobstructed coronary arteries: the importance of time-to-CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 3 févr 2015;17(1):O87.
44. Williams MGL, Liang K, De Garate E, Spagnoli L, Fiori E, Dastidar A, et al. Peak Troponin and CMR to Guide Management in Suspected ACS and Nonobstructive Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 sept 2022;15(9):1578-87.
45. Shanmuganathan M, Nikolaidou C, Burrage MK, Borlotti A, Kotronias R, Scarsini R, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Before Invasive Coronary Angiography in Suspected Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 sept 2024;17(9):1044-58.
46. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>
47. He CJ, Zhu CY, Zhu YJ, Zou ZX, Wang SJ, Zhai CL, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on clinical outcomes in patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Int J Cardiol*. 15 sept 2020;315:9-14.
48. Nordenskjöld AM, Agewall S, Atar D, Baron T, Beltrame J, Bergström O, et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. *Am Heart J*. 1 janv 2021;231:96-104.
49. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, Wei J, Conlon M, Lo MC, et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J*. 1 juill 2021;237:90-103.

50. Lerman A, Burnett JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR. Long-term L-Arginine Supplementation Improves Small-Vessel Coronary Endothelial Function in Humans. *Circulation*. 2 juin 1998;97(21):2123-8.
51. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Cardiovasc Interv*. déc 2014;7(6):777-86.
52. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 19 juill 2016;68(3):297-312.
53. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, Haager PK, Ammann P, Rohner F, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(1):59-68.
54. Monti L, Moro C, Occhi L, Lisignoli V, Iacuitti G, Pini D, et al. Betablockers for haemodynamically stable acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 16 janv 2014;16(Suppl 1):P277.
55. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 7 juin 2018;39(22):2047-62.
56. Yildiz M, Ashokprabhu N, Shewale A, Pico M, Henry TD, Quesada O. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Front Cardiovasc Med*. 15 nov 2022;9:1032436.
57. Lamour A, Camarzana A, Gräni C, Le Roux C, Willoteaux S, Prunier F, et al. Is an ischemic origin in MINOCA patients predictable? *Int J Cardiovasc Imaging*. nov 2020;36(11):2251-3.
58. Xu X, Zhang G, Li Z, Li D, Chen R, Huang C, et al. MINOCA biomarkers: Non-atherosclerotic aspects. *Clin Chim Acta*. 1 nov 2023;551:117613.
59. Borzillo I, De Filippo O, Manai R, Bruno F, Ravetti E, Galanti AA, et al. Role of Intracoronary Imaging in Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Disease (MINOCA): A Review. *J Clin Med*. 8 mars 2023;12(6):2129.
60. Y A, G M, R E, B C, Gm DF, M A. Machine learning for cardiology. *Minerva Cardiol Angiol* [Internet]. févr 2022 [cité 8 oct 2024];70(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338485/>
61. Lee E, Ibrahim ESH, Parwani P, Bhave N, Stojanovska J. Practical Guide to Evaluating Myocardial Disease by Cardiac MRI. *Am J Roentgenol*. mars 2020;214(3):546-56.
62. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 12 juin 2018;71(23):2668-79.
63. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttmann O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med*. 1 sept 2021;21(5):e505-10.
64. Adlung L, Cohen Y, Mor U, Elinav E. Machine learning in clinical decision making. *Med*. 11 juin 2021;2(6):642-65.

65. S H, N Y, Cj N, Ia M, Al M, Ha M. Systematic review of cardiovascular magnetic resonance imaging T1 and T2 mapping in patients with Takotsubo syndrome. *Heliyon* [Internet]. 16 avr 2024 [cité 8 oct 2024];10(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38707280/>
66. Aikawa Y, Noguchi T, Morita Y, Tateishi E, Kono A, Miura H, et al. Clinical impact of native T1 mapping for detecting myocardial impairment in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 oct 2019;20(10):1147-55.
67. Arcari L, Camastra G, Ciolina F, Limite LR, Danti M, Sclafani M, et al. Myocardial oedema contributes to interstitial expansion and associates with mechanical and electrocardiographic changes in takotsubo syndrome: a CMR T1 and T2 mapping study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 août 2023;24(8):1082-91.
68. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 janv 2016;9(1):67-81.
69. Cn DC, Cb M. Use of Early T1 Mapping for MRI in Acute Myocarditis. *Radiology* [Internet]. mai 2020 [cité 14 oct 2024];295(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159451/>
70. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol*. 17 oct 2017;70(16):1977-87.
71. Sozzi FB, Gherbesi E, Faggiano A, Gnan E, Maruccio A, Schiavone M, et al. Viral Myocarditis: Classification, Diagnosis, and Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med*. 20 juin 2022;9:908663.
72. Gerber BL, Raman SV, Nayak K, Epstein FH, Ferreira P, Axel L, et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 28 avr 2008;10(1):18.
73. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 25 mai 2004;109(20):2411-6.
74. Giri S, Chung YC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 14 janv 2009;11(1):56.
75. Leiner T, Rueckert D, Suinesiaputra A, Baeßler B, Nezafat R, Išgum I, et al. Machine learning in cardiovascular magnetic resonance: basic concepts and applications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 3 janv 2019;21(1):61.
76. Bonnefous L, Kharoubi M, Bézard M, Oghina S, Le Bras F, Poullot E, et al. Assessing Cardiac Amyloidosis Subtypes by Unsupervised Phenotype Clustering Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 30 nov 2021;78(22):2177-92.
77. Mohammadi T, D'Ascenzo F, Pepe M, Bonsignore Zanghì S, Bernardi M, Spadafora L, et al. Unsupervised Machine Learning with Cluster Analysis in Patients Discharged after an Acute

Coronary Syndrome: Insights from a 23,270-Patient Study. *Am J Cardiol.* 15 avr 2023;193:44-51.

78. D'Ascenzo F, De Filippo O, Gallone G, Mittone G, Deriu MA, Iannaccone M, et al. Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. *The Lancet.* 16 janv 2021;397(10270):199-207.
79. Koo GPY, Zheng H, Pek PP, Hughes F, Lim SL, Yeo JW, et al. Clustering of Environmental Parameters and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2022;19(14):8476.
80. Ledziński Ł, Grześk G. Artificial Intelligence Technologies in Cardiology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 6 mai 2023;10(5):202.

FIGURES ET TABLEAUX

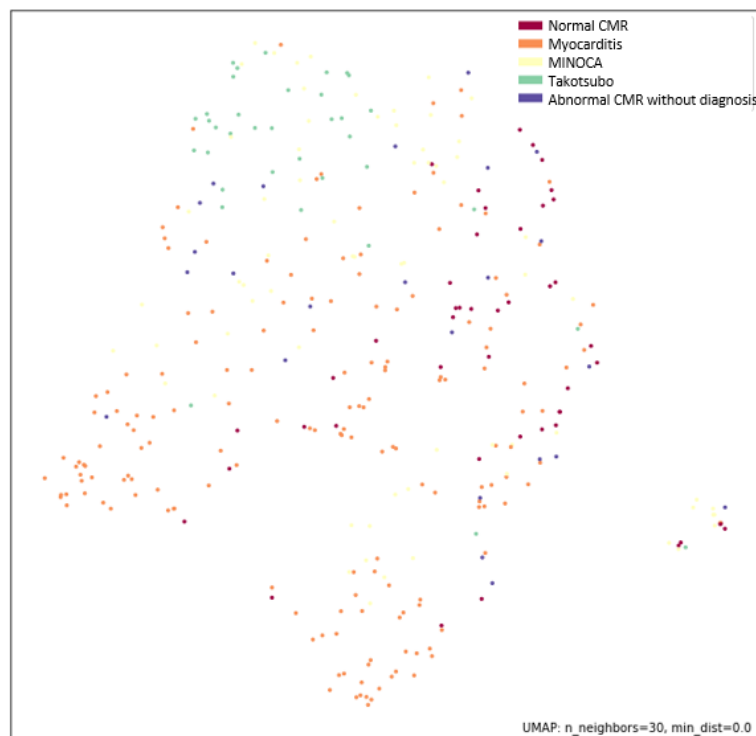


Figure 1: Unsupervised UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection). Each point represents an individual from the cohort, and the colours indicate the five groups. This projection visualizes the proximity relationships between individuals by reducing the dimensionality of complex data. A clustering of points belonging to the same group indicates similarities between individuals in that group.

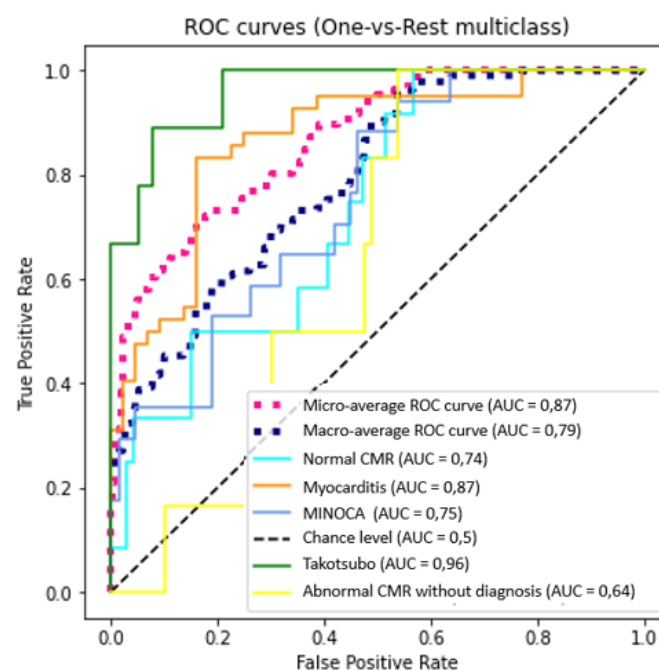


Figure 2: ROC curves of the supervised model analysing clinical criteria

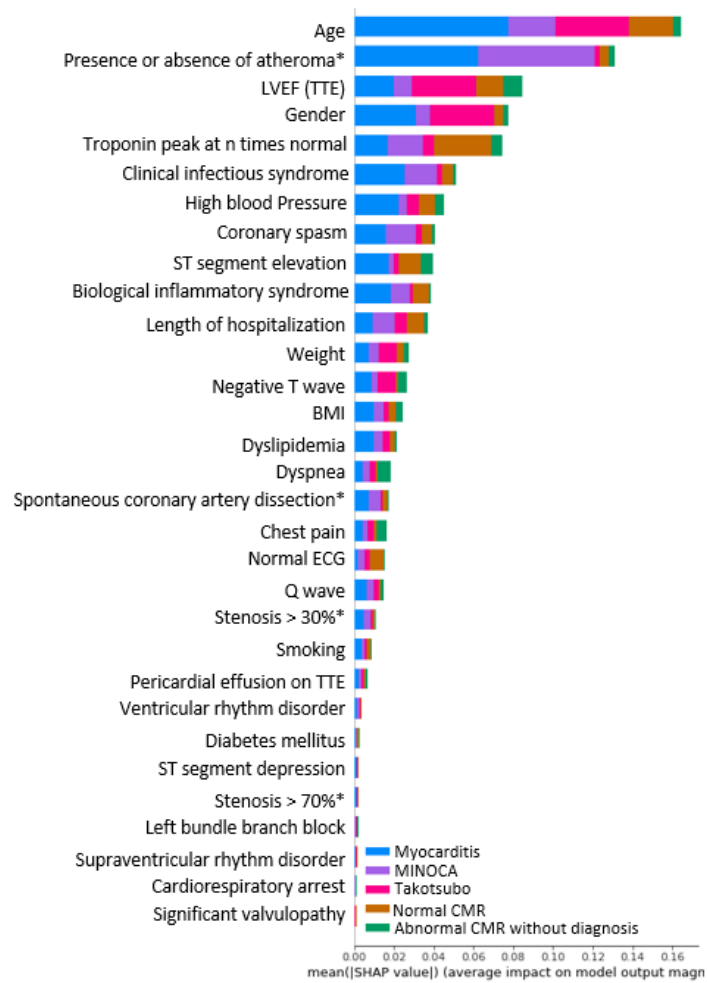
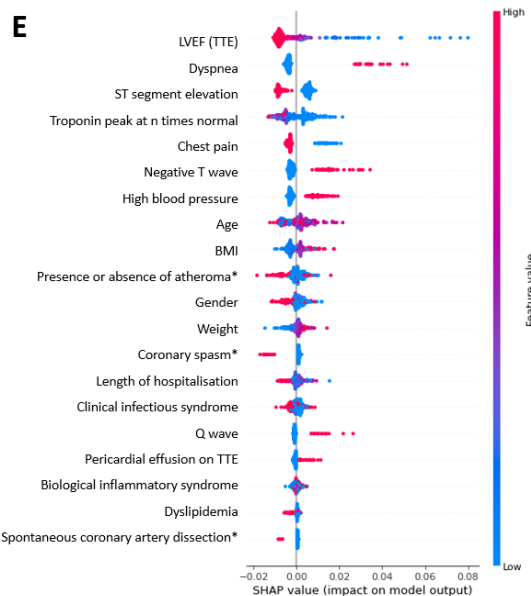
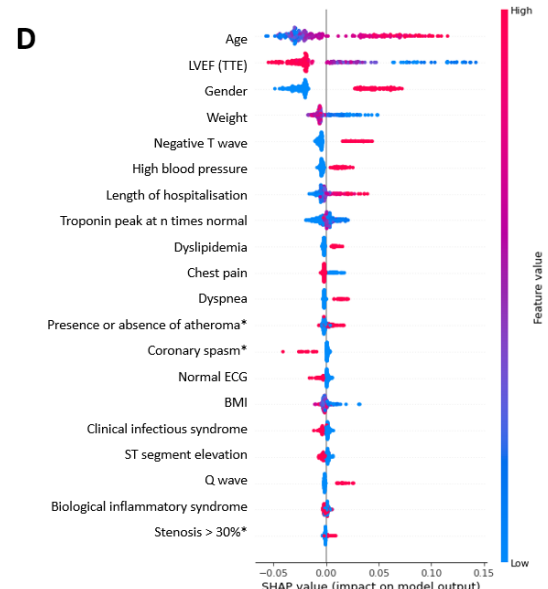
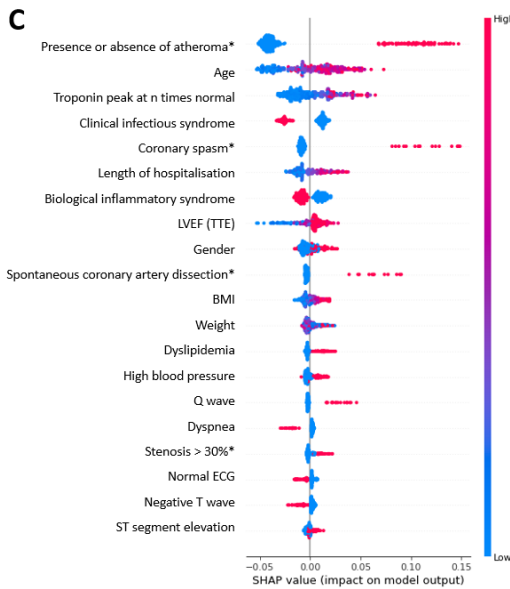
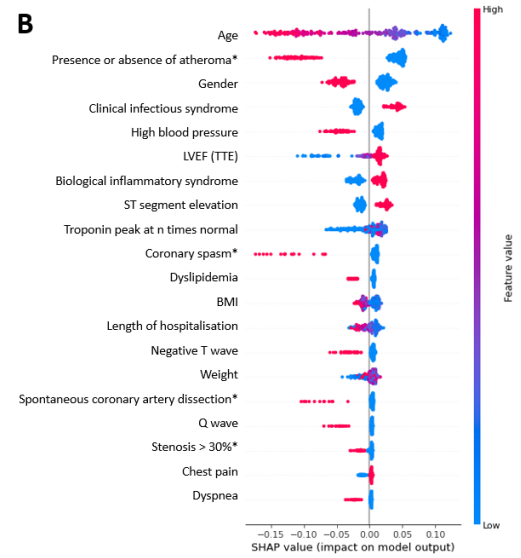
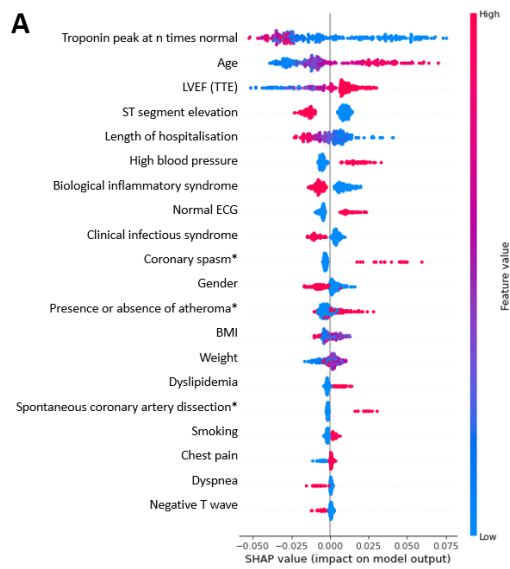


Figure 3: SHAP importance plot of the supervised model analysing clinical criteria.

(*Coronary angiography) The variables at the top of the plot are the most influential in the model's decision-making. Each colour represents a group, and the width of the bars indicates the average contribution of each variable across the different classes.



Figures 4: SHAP summary plots of the supervised model analysing clinical criteria: A for the normal CMR group, B for the myocarditis group, C for the MINOCA group, D for the Takotsubo group, and E for the abnormal CMR group without a diagnosis. (* Coronary angiography) This type of SHAP plot demonstrates the impact of variables on the groups, with the horizontal placement showing whether the effect of the variable is associated with a group (on the right) or not (on the left). For each variable, colours indicates whether the variable has high values (in red) or low values (in blue) for each observation in the training dataset. The variables at the top of the plot are those with the highest discriminative power.

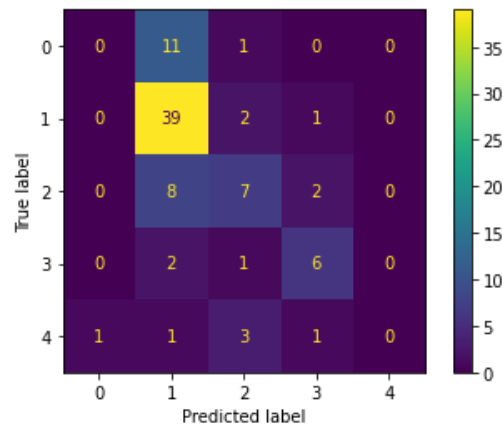


Figure 5: Confusion matrix of the clinical model on the test set. (0: Normal CMR group; 1: Myocarditis group; 2: MINOCA group; 3: Takotsubo group; 4: Abnormal CMR group without diagnosis). The confusion matrix presents the classification performance of the model by comparing the predictions with the true classes. Each row represents the actual classes, and each column corresponds to the model's predictions. The values on the diagonal represent correct predictions, while the other values indicate misclassifications.

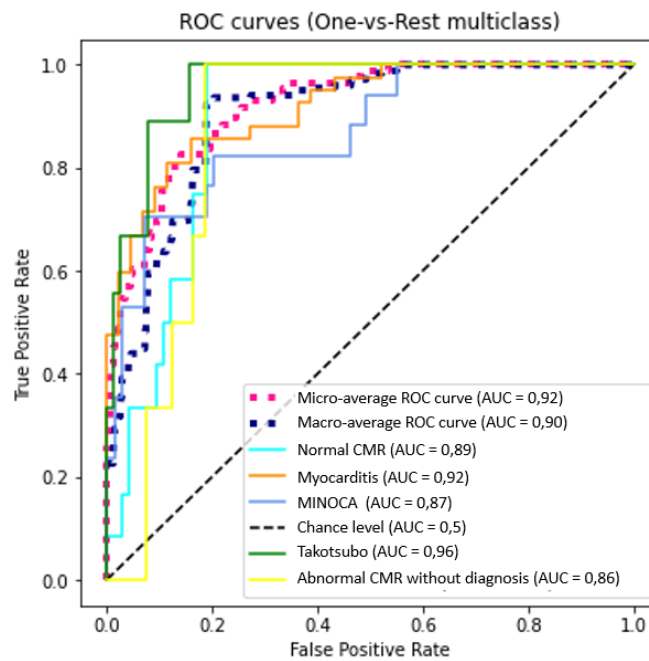


Figure 6: ROC curves of the supervised model analysing clinical and CMR criteria

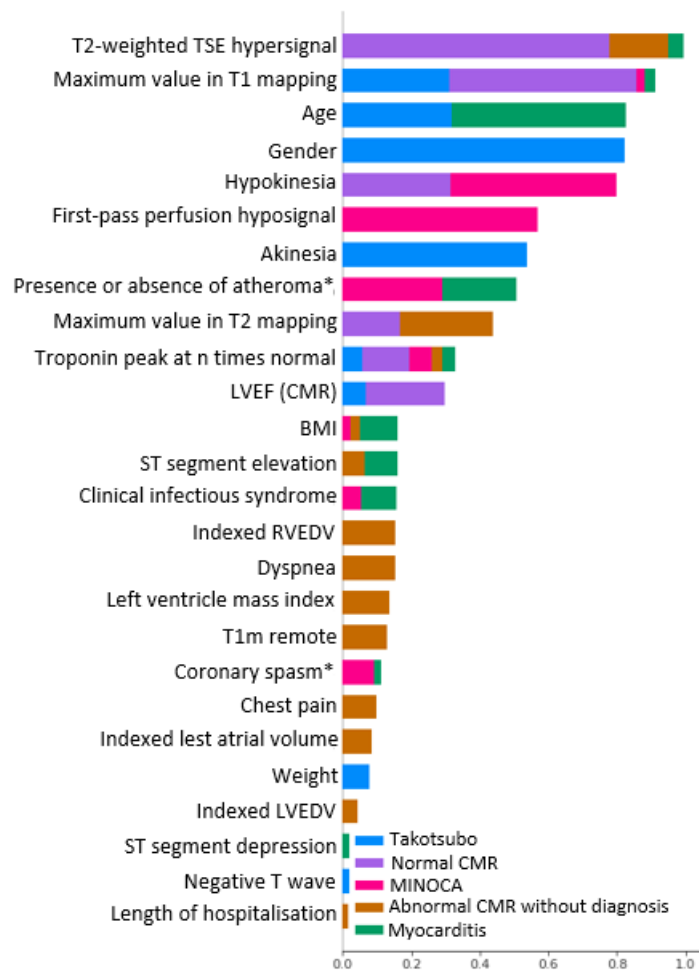
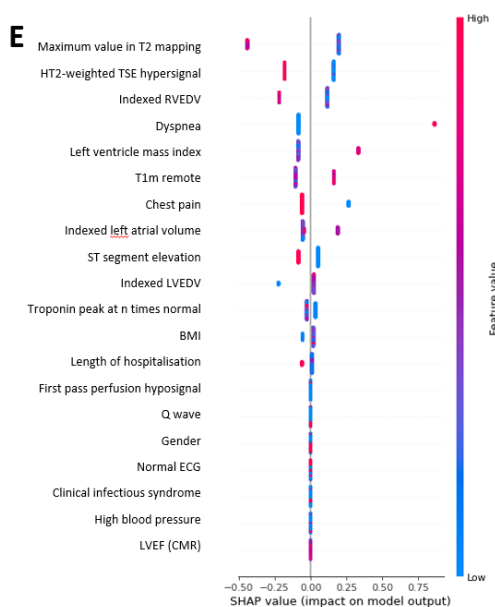
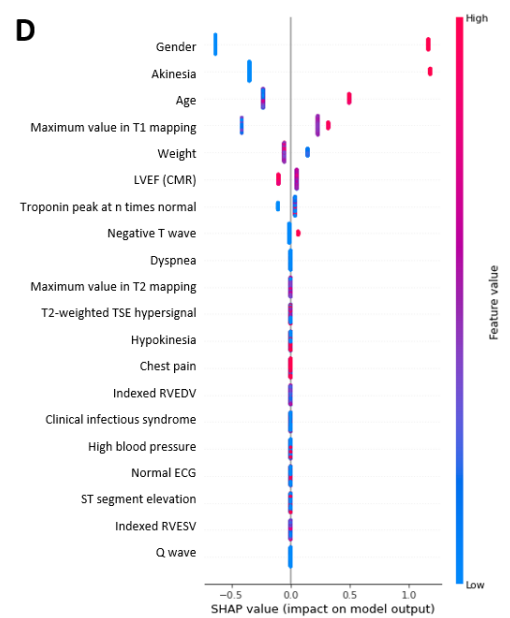
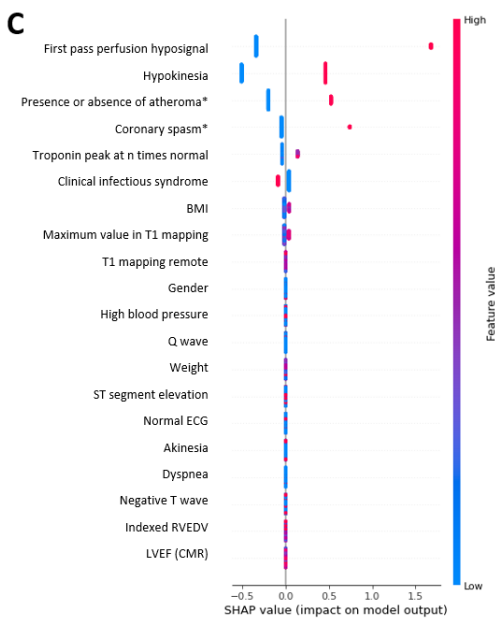
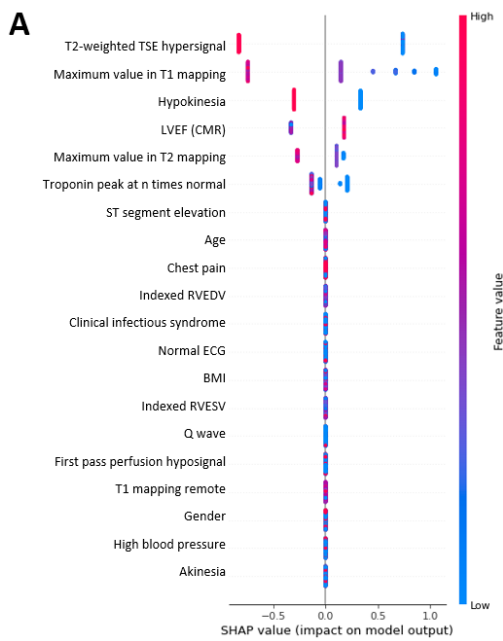


Figure 7 : SHAP importance plot of the supervised model analysing clinical and CMR criteria.

(* In coronary angiography; RVEDV: Right ventricular end-diastolic volume; LVEDV: Left ventricular end-diastolic volume)



Figures 8: SHAP summary plots of the supervised model analysing clinical and CMR criteria: A for the normal CMR group, B for the myocarditis group, C for the MINOCA group, D for the Takotsubo group, and E for the abnormal CMR group without diagnosis. (*Coronary angiography; RVEDV: Right ventricular end-diastolic volume; RVESV: Right ventricular end-systolic volume; LVEDV: Left ventricular end-diastolic volume)

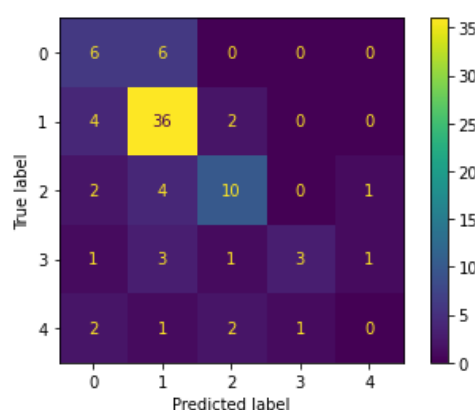


Figure 9: Confusion matrix of the clinical model with integration of CMR data, on the test set. (0: Normal CMR group; 1: Myocarditis group; 2: MINOCA group; 3: Takotsubo group; 4: Abnormal CMR group without diagnosis)

	[ALL] N=427	Normal CMR N=58	Myocarditis N=209	MINOCA N=85	Takotsubo N=45	Abnormal CMR without diagnosis N=30
Demographic data						
Women	162 (37.9%)	26 (44.8%)	39 (18.7%)	41 (48.2%)	44 (97.8%)	12 (40.0%)
Age (years)	49.0 [30.0;66.1]	58.0 [38.2;71.0]	35.4 [23.0;50.0]	57.0 [45.2;68.0]	75.0 [65.0;81.4]	62.0 [43.3;74.0]
BMI (kg/m ²)	24.3 [21.9;27.7]	25.1 [22.0;27.1]	23.8 [21.7;26.8]	25.3 [21.9;29.3]	23.4 [21.5;27.4]	25.0 [23.3;28.1]
Symptoms						
Chest pain	352 (82.4%)	51 (87.9%)	189 (90.4%)	68 (80.0%)	29 (64.4%)	15 (50.0%)
Dyspnea	42 (9.84%)	3 (5.17%)	9 (4.31%)	7 (8.24%)	15 (33.3%)	8 (26.7%)
Cardiorespiratory arrest	12 (2.81%)	0 (0.00%)	4 (1.91%)	5 (5.88%)	1 (2.22%)	2 (6.67%)
Clinical infectious syndrome	122 (28.6%)	11 (19.0%)	89 (42.6%)	7 (8.24%)	8 (17.8%)	7 (23.3%)
Electrocardiogram						
Normal electrocardiogram	124 (29.0%)	30 (51.7%)	60 (28.7%)	22 (25.9%)	3 (6.67%)	9 (30.0%)
ST segment elevation	160 (37.5%)	8 (13.8%)	108 (51.7%)	27 (31.8%)	14 (31.1%)	3 (10.0%)
Supraventricular rhythm disorder	16 (3.76%)	1 (1.72%)	7 (3.37%)	3 (3.53%)	4 (8.89%)	1 (3.33%)
Biology						
Biological inflammatory syndrome	220 (51.8%)	20 (34.5%)	134 (64.1%)	31 (36.9%)	22 (48.9%)	13 (44.8%)
Troponin peak at n times normal	67.0 [12.0;247]	8.25 [3.75;27.5]	87.5 [16.5;287]	192 [18.2;485]	89.0 [47.5;165]	17.0 [6.50;49.6]
Cardiovascular risk factors						
High blood pressure	114 (26.8%)	22 (37.9%)	24 (11.5%)	33 (38.8%)	21 (46.7%)	14 (46.7%)
Active smoker	168 (39.3%)	27 (46.6%)	82 (39.2%)	41 (48.2%)	11 (24.4%)	7 (23.3%)
Diabetes mellitus	27 (6.32%)	5 (8.62%)	6 (2.87%)	6 (7.06%)	4 (8.89%)	6 (20.0%)
Dyslipidemia	75 (17.6%)	15 (25.9%)	15 (7.18%)	24 (28.2%)	14 (31.1%)	7 (23.3%)
TTE						
LVEF (%)	53.1±11.4	57.7±6.77	55.6±9.65	53.8±10.1	38.9±9.90	46.3±16.4
Segmental wall motion abnormality	222 (52.0%)	17 (29.3%)	90 (43.1%)	55 (64.7%)	44 (97.8%)	16 (53.3%)
Pericardial effusion	46 (10.8%)	3 (5.17%)	29 (13.9%)	5 (5.95%)	5 (11.1%)	4 (13.3%)
Discharge treatment						
Platelet antiaggregant	150 (35.8%)	28 (48.27%)	35 (17.17%)	63 (76%)	16 (36.37%)	8 (26.7%)
Betablocker	330 (77.3%)	35 (60.3%)	166 (79.4%)	71 (83.5%)	38 (84.4%)	20 (66.7%)
Converting enzyme inhibitor	208 (48.8%)	16 (27.6%)	85 (40.9%)	52 (61.2%)	39 (86.7%)	16 (53.3%)
Statin	141 (33.1%)	26 (44.8%)	32 (15.4%)	58 (68.2%)	18 (40.0%)	7 (23.3%)
Non-steroidal anti-inflammatories	114 (26.8%)	11 (19.0%)	96 (46.2%)	3 (3.53%)	1 (2.22%)	3 (10.0%)
Colchicine	108 (25.4%)	12 (20.7%)	90 (43.3%)	3 (3.53%)	1 (2.22%)	2 (6.67%)
One-year event						
All	63 (14.8%)	11 (19.0%)	23 (11.0%)	12 (14.1%)	8 (17.8%)	9 (30.0%)
Heart failure	8 (1.87%)	1 (1.72%)	3 (1.44%)	1 (1.18%)	0 (0.00%)	3 (10.0%)
Death	7 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (0.48%)	3 (3.53%)	1 (2.22%)	2 (6.67%)
Myocardial infarction	5 (1.17%)	1 (1.72%)	2 (0.96%)	2 (2.35%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Other	43 (10.12%)	9 (15.56%)	17 (8.12%)	6 (7.04%)	7 (15.58%)	4 (13.33%)

Table I: Population characteristics

	[ALL] N=427	Normal CMR N=58	Myocarditis N=209	MINOCA N=85	Takotsubo N=45	Abnormal CMR without diagnosis N=30
Hypokinesia	210 (49.3%)	5 (8.62%)	78 (37.5%)	72 (84.7%)	38 (84.4%)	17 (56.7%)
Akinesia	94 (22.1%)	1 (1.72%)	18 (8.65%)	37 (43.5%)	33 (73.3%)	5 (16.7%)
LVEF (%)	56.6 [50.7;61.6]	59.6 [55.7;64.9]	58.2 [52.1;61.8]	55.9 [50.8;61.2]	48.0 [38.4;51.8]	53.0 [43.9;61.3]
RVEF (%)	50.3 [44.9;56.0]	51.9 [47.3;57.6]	49.7 [44.1;54.5]	52.8 [43.2;58.1]	50.4 [42.5;54.7]	49.8 [45.3;54.7]
Indexed left atrial volume	36.5 [28.5;45.7]	35.3 [28.6;46.0]	35.5 [27.9;41.3]	39.5 [30.5;47.7]	39.4 [28.5;56.7]	43.6 [36.1;48.1]
Indexed LVEDV	84.9 [72.2;99.9]	83.3 [68.3;96.1]	88.3 [76.4;102]	80.7 [72.2;97.3]	76.5 [65.8;96.6]	80.1 [70.4;105]
Indexed LVESV	36.2 [29.9;45.5]	32.5 [26.5;38.7]	36.8 [31.2;45.2]	35.5 [29.2;45.3]	40.9 [33.3;53.1]	37.1 [28.2;52.7]
Indexed Left ventricular mass	57.1 [49.6;65.3]	51.9 [48.0;64.2]	57.8 [50.8;64.5]	55.3 [49.2;66.0]	54.7 [47.6;64.1]	64.4 [48.9;78.6]
Indexed RVEDV	73.3 [59.5;89.7]	71.3 [58.8;85.2]	79.8 [66.3;97.2]	72.7 [61.5;80.8]	55.0 [45.5;67.7]	64.0 [54.2;80.3]
Indexed RVESV	36.7 [27.6;45.0]	34.9 [27.5;42.3]	41.2 [32.1;49.3]	33.5 [27.3;43.0]	26.5 [22.1;34.5]	34.9 [24.1;41.0]
T2-weighted TSE hypersignal	197 (51.4%)	1 (1.92%)	121 (64.0%)	49 (62.8%)	20 (50.0%)	6 (25.0%)
T2m max	46.0 [41.0;52.0]	39.0 [38.0;41.8]	47.0 [42.0;52.0]	48.0 [45.0;55.0]	53.0 [48.0;55.5]	40.0 [39.5;40.0]
T2m remote	39.0 [38.0;42.0]	39.0 [38.0;41.0]	39.0 [37.0;42.0]	39.0 [38.0;40.0]	39.5 [37.2;42.8]	40.0 [38.5;40.0]
T1m max	1325 [1241;1430]	1217 [1173;1250]	1322 [1245;1400]	1400 [1310;1480]	1450 [1396;1510]	1309 [1263;1405]
T1m remote	1219 [1178;1250]	1217 [1173;1250]	1207 [1172;1240]	1220 [1185;1242]	1280 [1223;1301]	1245 [1212;1287]
First-pass perfusion hyposignal	67 (16.4%)	0 (0.00%)	13 (6.60%)	49 (59.0%)	2 (4.55%)	3 (10.3%)
LGE	311 (73.3%)	0 (0.00%)	201 (96.6%)	83 (97.6%)	7 (15.9%)	20 (66.7%)
Subendocardial	92 (21.8%)	0 (0.00%)	6 (2.88%)	82 (96.5%)	2 (4.55%)	2 (6.90%)
Subepicardial or intramyocardial	204 (48.3%)	0 (0.00%)	196 (94.2%)	4 (4.71%)	1 (2.27%)	3 (10.3%)
Other	30 (7.13%)	0 (0.00%)	6 (2.88%)	4 (4.76%)	3 (6.82%)	17 (58.6%)
Transmural	60 (14.7%)	0 (0.00%)	10 (4.95%)	47 (55.3%)	2 (4.55%)	1 (4.17%)

Table II: CMR data

	[ALL] N=427	Normal CMR N=58	Myocarditis N=209	MINOCA N=85	Takotsubo N=45	Abnormal CMR without diagnosis N=30
Time from coronary angiography to CMR (days)	23.6±41.3	39.7±58.3	23.4±42.2	21.0±33.3	12.7±26.3	21.4±39.0
Coronary angiography	292 (68.38%)	45 (77.59%)	100 (47.85%)	84 (98.82%)	39 (86.67%)	24 (80%)
Normal	145 (49.7%)	16 (35.6%)	76 (76.0%)	19 (22.6%)	20 (51.3%)	14 (58.3%)
Atheroma < 30%	46 (15.8%)	12 (26.7%)	5 (5.00%)	22 (26.2%)	4 (10.3%)	3 (12.5%)
SCAD	21 (7.19%)	6 (13.3%)	1 (1.00%)	10 (11.9%)	2 (5.13%)	2 (8.33%)
Spasm	8 (2.74%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)	6 (7.14%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
Atheroma 30-50%	43 (14.7%)	8 (17.8%)	9 (9.00%)	16 (19.0%)	7 (17.9%)	3 (12.5%)
Atheroma > 50%	29 (9.93%)	2 (4.44%)	9 (9.00%)	11 (13.1%)	6 (15.4%)	1 (4.17%)
FFR	8 (2.75%)	2 (4.44%)	1 (1.01%)	4 (4.76%)	1 (2.56%)	0 (0.00%)
OCT	5 (1.71%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (5.95%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Table III: Coronary angiography data

	Precision	Recall	F1-score	Support
Normal CMR	0	0	0	12
Myocarditis	0,64	0,93	0,76	42
MINOCA	0,5	0,41	0,45	17
Takotsubo	0,6	0,67	0,63	9
Abnormal CMR without diagnosis	0	0	0	6
Accuracy			0,6	86
Macro average	0,35	0,4	0,37	86
Weighted average	0,47	0,6	0,53	86

Table IV: Model metrics for the clinical model on the test set. Precision = Positive predictive value; Recall = Sensitivity; F1-score = Harmonic mean between precision et recall; Support = Number of patients in each class; Macro average = average of metrics per class Weighted average = Weighted average by class size.

	Precision	Recall	F1-score	Support
Normal CMR	0,4	0,5	0,44	12
Myocarditis	0,72	0,86	0,78	42
MINOCA	0,67	0,59	0,62	17
Takotsubo	0,75	0,33	0,46	9
Abnormal CMR without diagnosis	0	0	0	6
Accuracy			0,64	86
Macro average	0,51	0,46	0,46	86
Weighted average	0,62	0,64	0,62	86

Table V: Model metrics for the clinical model integrating CMR data on the test set

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....

MISE AU POINT 2

1.	Définition du MINOCA	2
2.	Epidémiologie et pronostic.....	3
3.	Etiologies des MINOCA et diagnostics différentiels	5
3.1.	Causes ischémiques	6
3.1.1.	Causes athéroscléreuses	7
3.1.2.	Causes non athéroscléreuses.....	9
3.2.	Myocardite aiguë.....	11
3.3.	Cardiopathie de stress ou de Takotsubo	13
4.	Place de l'IRM cardiaque.....	14
4.1.	Ischémie	15
4.2.	Myocardite	15
4.3.	Takotsubo	16
4.4.	IRM normale.....	17
5.	Traitements.....	18
5.1.	MINOCA	18
5.2.	Myocardite aiguë.....	20
5.3.	Takotsubo	21

TRAVAIL ORIGINAL 23

CAN WE IMPROVE OUR DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES USING MACHINE LEARNING?

1.	Introduction.....	23
2.	Methods	24
2.1.	CMR Acquisition and Analysis	25
2.2.	Statistical Analysis	25
3.	Results	27
3.1.	Study Population.....	27
3.2.	Unsupervised Analysis	27
3.3.	Supervised Analysis of Clinical Criteria (Excluding Cardiac CMR Parameters)	28
3.4.	Integration of CMR Data with Clinical Data in Supervised Analysis.....	29
4.	Discussion	31
5.	Conclusion.....	36

BIBLIOGRAPHIE..... 37

FIGURES ET TABLEAUX 44

TABLE DES MATIERES 53

Peut-on améliorer notre performance diagnostique du syndrome coronarien aigu à coronaires saines grâce au Machine Learning ?

RÉSUMÉ

Introduction : Le syndrome coronarien aigu à coronaires saines est un défi en pratique clinique, avec différents diagnostics aux physiopathologies complexes et multifactorielles. L'imagerie par résonance magnétique permet de différencier les sous-groupes : MINOCA, myocardite, Takotsubo, mais souffre d'une faible disponibilité. Cette étude cherche à identifier des paramètres cliniques puis IRM prédictifs des sous-groupes, à l'aide du machine learning.

Méthodes : 427 patients atteints de syndrome coronarien aigu à coronaires saines qui ont bénéficié d'une IRM cardiaque au CHU d'Angers, ont été inclus rétrospectivement. La cohorte a été classée en 5 groupes selon le diagnostic de l'IRM : MINOCA, myocardite, Takotsubo, IRM normale ou autres diagnostics. Deux analyses supervisées sont conduites à partir des données cliniques, avec et sans les données IRM, puis une analyse non supervisée est réalisée.

Résultats : Selon l'IRM, 48.95% des patients présentaient une myocardite, 19.91% un MINOCA, 10.54% un Takotsubo, 13.59% une IRM normale et 7.03% un autre diagnostic. Aucun cluster distinct n'est identifié dans l'analyse non supervisée. Le modèle Random Forest est utilisé pour le modèle clinique, permettant d'obtenir une AUC moyenne de 0.79 sur l'ensemble des groupes, mettant en évidence l'âge, l'athérome à l'angiographie coronaire et la FEVG comme les facteurs les plus prédictifs. La précision globale de ce modèle est de 0.60. Le modèle LightGBM est utilisé pour le modèle clinique avec données IRM permettant d'obtenir une meilleure AUC moyenne de 0.90, mettant en évidence l'hypersignal en T2 TSE, la valeur maximale en T1 mapping et l'âge comme les facteurs les plus prédictifs. La précision globale de ce modèle est discrètement meilleure à 0.64.

Conclusion : Notre étude montre que l'utilisation du machine learning pourrait améliorer la classification des patients, et contribuer à hiérarchiser la valeur des différents signes IRM pour le diagnostic étiologique.

Mots-clés : MINOCA, Takotsubo, myocardite, IRM cardiaque, machine learning, analyse supervisée, analyse non supervisée

Can we improve our diagnostic performance of acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries using Machine Learning?

ABSTRACT

Introduction: Acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries (ACS-NOCA) is a clinical challenge, with various diagnoses involving complex and multifactorial pathophysiologies. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) can differentiate subgroups such as MINOCA, myocarditis, and Takotsubo syndrome but suffers from limited availability. This study aims to identify clinical and MRI predictive parameters of these subgroups using machine learning.

Methods: A total of 427 patients presenting with acute coronary syndrome and non-obstructive coronary arteries who underwent CMR at the University Hospital of Angers were retrospectively included. The cohort was classified into five groups based on CMR diagnosis: MINOCA, myocarditis, Takotsubo, normal CMR, or other diagnoses. Two supervised analyses were conducted using clinical data, with and without CMR data, followed by an unsupervised analysis.

Results: According to CMR findings, 48.95% of patients had myocarditis, 19.91% had MINOCA, 10.54% had Takotsubo syndrome, 13.59% had a normal CMR, and 7.03% had another diagnosis. No distinct clusters were identified in the unsupervised analysis. The Random Forest model was used for the clinical model, achieving an average AUC of 0.79 across all groups, with age, coronary angiography atheroma, and left ventricular ejection fraction (LVEF) being the most predictive factors. The overall accuracy of this model was 0.60. The LightGBM model was applied to the clinical model with CMR data, resulting in a higher average AUC of 0.90, with T2 TSE hypersignal, maximum T1 mapping value, and age identified as the most predictive factors. The overall accuracy of this model was slightly improved at 0.64.

Conclusion: Our study shows that the use of machine learning could improve patient classification and help prioritize the value of various CMR features for etiological diagnosis.

Keywords: MINOCA, Takotsubo, myocarditis, CMR, machine learning, supervised analysis, unsupervised analysis