

■ Congrès de l'American Heart Association

L'étude ORFAN : demain le coroscanner comme examen de base en cardiologie ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Les éléments essentiels

ORFAN (*Oxford Risk Factors And Non-Invasive Imaging Study*) est une étude prospective reposant sur l'analyse, par une technique d'**intelligence artificielle** (IA), de **dizaines de milliers de scanners cardiaques et coronaires** afin d'évaluer l'inflammation de la paroi des artères coronaires, et la corrélation entre l'importance de cette inflammation et le risque d'infarctus du myocarde (IDM).

Les résultats présentés à l'AHA par C. Antoniades rendent compte que l'importance de l'inflammation est prédictive du risque d'IDM, que le patient ait ou non une maladie coronaire et donc qu'il ait, ou non, des plaques athéromateuses, et plus encore, qu'il ait ou non des calcifications coronaires. L'élément le plus symbolique de cette étude est que **le risque d'IDM est corrélé à l'importance de l'inflammation périvasculaire même chez les patients sans athérome et sans calcifications coronaires**.

Cette étude ouvre donc d'immenses perspectives :

- Elle suggère qu'avec un seul examen, le **scanner cardiaque et coronaire**, il pourrait être possible dans un avenir proche de disposer d'un ensemble de données majeures pour la prise en charge d'un patient : fonction et morphologie cardiaques, anatomie de l'aorte thoracique, présence et étendue d'une maladie coronaire, retentissement fonctionnel des lésions coronaires par la FFR non

invasive et prédiction améliorée du risque d'IDM par l'étude tout à la fois du score calcique et maintenant du degré d'inflammation des parois des artères coronaires :

- elle pourrait donc modifier radicalement les grandes modalités de prise en charge des patients, rendant obsolète la pratique de nombreux autres examens complémentaires et modifiant donc les filières de soins du patient cardiaque ;
- elle fait envisager que si le coroscanner était jugé comme ayant une forte valeur prédictive négative (de présence de maladie coronaire voire de risque d'IDM), il est encore possible d'améliorer de façon importante la prédictibilité fournie par cet examen ;
- elle fait envisager la possibilité de cibler les patients qui pourraient ou devraient avoir un traitement anti-inflammatoire pour la prévention d'un IDM.

Elle a toutefois des limites tenant principalement au fait qu'il s'agit d'une étude de nature scientifique :

- ses résultats justifient d'être analysés notamment après leur publication, qui n'est pas encore disponible ;
- ils justifient d'être reproduits pour juger de leur fiabilité, bien que l'ampleur des données collectées leur confère déjà un haut niveau de preuve ;
- ils justifient d'être rendus opérationnels afin de déterminer à quel type de patients cet examen doit être proposé et avec quelles implications.

Certaines limites sont aussi et spécifiquement liées au coroscanner, même si des progrès constants sont obtenus pour diminuer l'irradiation et augmenter la résolution : problème de rythme cardiaque irrégulier, calcifica-

tions coronaires importantes, évaluation physiologique du retentissement des sténoses, découplée de la capacité d'exercice du patient, disponibilité des appareils et de médecins compétents dans l'interprétation des résultats...

■ Le coroscanner

Le coroscanner a mis de nombreuses années à s'imposer comme un examen de référence en cardiologie. Mais, en 2020, dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) pour la prise en charge des syndromes coronaires chroniques, il a été reconnu comme examen de 1^{re} intention pour évaluer la maladie coronaire chez des patients à risque faible ou intermédiaire avec une classe I et un niveau de preuve B. En 2021, les recommandations nord-américaines pour l'évaluation des douleurs thoraciques chez les patients à risque intermédiaire à élevé lui conféraient même une classe I et un niveau de preuve A comme examen de 1^{re} intention.

Plusieurs raisons ont prélué à ces recommandations :

- il s'agit d'un examen non invasif, de plus en plus précis et de moins en moins irradiant ;
- il a une excellente valeur prédictive négative, aussi il permet d'infirmer la présence d'une maladie coronaire et d'éviter une coronarographie quand un doute persiste après des examens de recherche d'ischémie ;
- il permet, en présence d'une maladie athéromateuse coronaire, d'en évaluer l'importance ;
- lorsqu'il indique la présence d'une maladie coronaire non obstructive, il

Congrès de l'American Heart Association

permet de renforcer les mesures de prévention (baisse du LDL, contrôle de la pression artérielle...) alors qu'une telle maladie n'aurait pas été détectée par les examens de recherche non invasive d'une ischémie (épreuve d'effort, échocardiographie de stress, scintigraphie myocardique...), rassurant à tort le patient et le praticien. C'était l'hypothèse évaluée par l'étude SCOT-HEART, avec un suivi de 5 ans, qui indique qu'une stratégie reposant sur un coroscanner permet d'améliorer le pronostic des patients par l'adaptation du traitement aux données fournies par le coroscanner par rapport à une prise en charge usuelle sans coroscanner ;

- il permet de calculer le score calcique qui est un élément prédictif du risque d'IDM.

L'inflammation : un concept à la recherche d'une utilité pratique

Si des études expérimentales et des données épidémiologiques sont en faveur d'un rôle important joué par les processus inflammatoires dans le développement de l'athérome et la survenue de ses complications, jusqu'à présent, ce déterminisme physiopathologique a peu d'implications pratiques en clinique. D'abord, parce qu'en dehors de l'existence d'une maladie inflammatoire ou immunitaire chronique (associée à un risque accru d'IDM), il est difficile de caractériser un état inflammatoire. Ainsi, par exemple, les marqueurs comme la hs-CRP sont peu discriminants dans leurs valeurs basses. Ensuite, parce que l'évaluation de traitements dirigés contre l'inflammation a abouti à des résultats divergents : échec du méthotrexate et des corticoïdes, faible niveau de preuve et prix élevé du canakinumab, effets contrastés de la colchicine sur les événements CV et non CV sans qu'il ait été possible de démontrer dans les études évaluant la colchicine que l'effet CV bénéfique de cette molécule aux actions multiples résulte de ses propriétés inflammatoires.

L'intelligence artificielle et l'apprentissage profond

Depuis quelques années, des médecins et des ingénieurs d'Oxford (Grande-Bretagne) travaillent sur une possibilité de détecter une inflammation de la paroi vasculaire des artères coronaires au moyen d'un scanner en utilisant des techniques d'IA.

Leurs présupposés et leurs méthodes sont les suivants (cf. *European Heart J*, 2019;40:3529-3543) :

- l'inflammation coronaire induit des modifications dynamiques du contenu lipidique et aqueux du tissu adipeux périvasculaire, qui peuvent être captées par l'analyse des images scannographiques fournissant un index d'atténuation de la graisse (*Fat Attenuation Index* – FAI) ;
- l'inflammation n'étant pas le seul mécanisme en cause dans l'athérogenèse, il doit être possible de capter avec le scanner une appréciation du remodelage du tissu adipeux périvasculaire et de l'évolution fibrotique, déterminant ainsi une signature radiomique de la paroi vasculaire afin d'améliorer la prédiction du risque par l'appréciation du potentiel évolutif de l'artère coronaire ;
- en faisant travailler des modèles permettant l'analyse de nombreuses données par l'apprentissage profond, il doit être possible d'établir des profils radiomiques des patients : analyses de corrélations de données anatomopathologiques prélevées lors de la chirurgie coronaire avec celles du scanner pour validation ; analyse des données du coroscanner de patients ayant fait un événement coronaire aigu, comparées à celles de sujets sains servant de groupe contrôle pour entraînement et validation des algorithmes d'apprentissage profond ; évaluation prospective et amélioration du modèle prédictif sur une cohorte de patients consécutifs éligibles. Toutes ces étapes ayant été progressivement franchies favorablement, il restait à passer à une étude de validation prospective à grande échelle.

L'étude ORFAN

1. Méthode

L'étude prospective et multicentrique ORFAN, constitue la poursuite des études précédentes mais à très large échelle. L'objectif ultime est de disposer des données de 250 000 coroscanners issus d'une cohorte multi-ethnique et de suivre prospectivement les patients afin d'évaluer s'il y a une corrélation entre l'index d'atténuation de la graisse (FAI) et la survenue d'un événement CV majeur. Et ce, en enrichissant le modèle prédictif de nombreuses autres données collectées lors de l'inclusion des patients : données biologiques, génétiques, démographiques et cliniques. Les 1^{ers} résultats présentés à l'AHA 2024 reposent sur l'analyse des 102 000 premiers scanners et le suivi des patients jusqu'à 10 ans. Ils ont déjà permis plusieurs conclusions importantes pour la réflexion médicale en répondant à quelques questions simples.

2. Quel est le risque associé au caractère obstructif ou non d'une maladie coronaire ?

Une première analyse spécifique a porté sur 40 000 patients inclus en Grande-Bretagne ayant tous une maladie coronaire, 82 % ayant une forme non obstructive et 18 % ayant une forme obstructive.

Elle a montré que le risque d'événements cardiaques majeurs est plus élevé en termes relatifs chez les patients ayant une maladie coronaire obstructive que chez ceux ayant une maladie coronaire non obstructive, qu'il s'agisse de la mortalité cardiaque (HR: 1,41; IC95 % : 1,26-1,56; $p < 0,001$) ou des événements cardiaques majeurs comprenant les décès cardiaques, les IDM non fatals et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR: 1,57; IC95 % : 1,47-1,68; $p < 0,001$).

Toutefois, comme le nombre de patients ayant une maladie coronaire non obs-

tructive est nettement plus élevé à l'échelle de la population, le nombre absolu d'événements cardiaques majeurs totaux enregistrés chez les patients ayant une maladie coronaire non obstructive est deux fois plus élevé que celui enregistré chez les patients ayant une maladie coronaire obstructive.

Ainsi, l'étude confirme que l'existence d'une maladie coronaire obstructive confère un risque d'événements cardiaques plus élevé que l'existence d'une maladie coronaire non obstructive, mais rend compte que, du fait de l'importante prévalence relative de la maladie coronaire non obstructive en population, il sera plus souvent observé des IDM chez les patients ayant initialement une maladie coronaire non obstructive.

Pour les auteurs, il est donc nécessaire d'identifier les patients ayant une maladie coronaire non obstructive, ce que ne permettent pas les examens usuels de recherche d'ischémie myocardique.

3. La détection d'une inflammation de la paroi coronaire est-elle prédictive du risque d'événements cardiaques ?

L'évaluation du score d'inflammation (FAI) par intelligence artificielle a été faite dans une cohorte de 3 393 patients suivis en moyenne 7,7 ans et les résultats analysés en tenant compte des quartiles

de score de FAI, en prenant le 1^{er} quartile comme référence.

En reprenant les mêmes critères évalués que précédemment (mortalité cardiaque et événements cardiaques majeurs), l'étude montre une corrélation significative entre les risques de survenue de ces événements et l'importance de l'inflammation périvasculaire de l'interventriculaire antérieure (IVA) définie par le FAI (**fig. 1**). Ainsi, par rapport au quartile de référence, le risque de mortalité cardiaque est multiplié par 3,87 pour le 2^e quartile, par 8,30 pour le 3^e quartile et par 20,20 pour le dernier. La corrélation est maintenue, que les patients analysés aient une maladie coronaire obstructive ou non obstructive, que soit pris en compte le score FAI de l'IVA, de la circonflexe ou de la coronaire droite. Elle est indépendante des facteurs de risque usuels et du CAD-RADS 2.0. Surtout, elle est vérifiée chez les patients n'ayant ni athérome, ni calcifications coronaires (soit 32 % de la population incluse) avec un risque de mortalité cardiaque multiplié par 11,6 pour les patients du dernier quartile par rapport à ceux du 1^{er} quartile.

Parmi les patients ayant le score d'inflammation le plus élevé, par rapport aux patients du groupe de référence, la survenue des événements évalués est précoce et ample avec une dissociation

des courbes de Kaplan-Meier dès les 6 premiers mois (**fig. 1**).

4. La classification permise par l'IA influence-t-elle la classification du niveau de risque des patients ?

Enfin, dernier résultat majeur, l'étude montre, en considérant l'ensemble de la population évaluée, que par rapport à une classification usuelle du risque CV, l'utilisation du score FAI permis par l'IA reclassifie 30 % des patients vers des catégories de plus haut risque et 10 % vers des catégories de plus bas risque. Cela constitue des taux inhabituellement élevés par rapport aux autres outils proposés pour reclassifier le risque, témoignant de l'apport majeur de la technique. L'index de reclassification net (NRI) est ainsi de 0,378 concernant la mortalité cardiaque et de 0,275 pour les patients ayant une maladie coronaire non obstructive.

Ces taux sont suffisamment élevés pour justifier l'utilisation de cette méthode pour mieux évaluer le risque cardiovasculaire, ce qui n'est pas le cas de nombreux autres marqueurs comme par exemple le score calcique, voire le taux de HDL-cholestérol par exemple.

5. Évaluation pratique

Les auteurs ont terminé leur présentation en faisant état de la comparaison

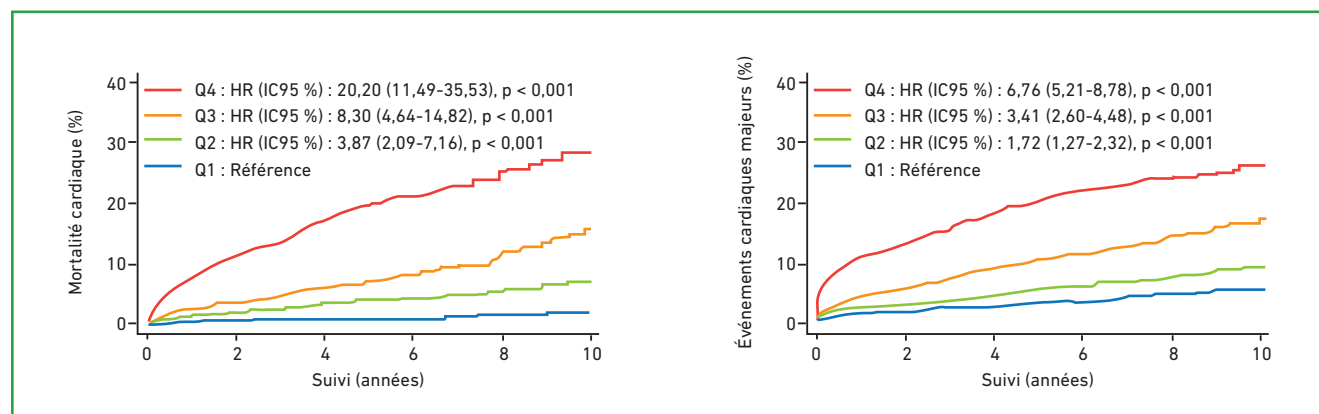


Fig. 1 : Taux d'événements cardiovasculaires majeurs au fil des ans selon le quartile de score d'inflammation périvasculaire de l'interventriculaire antérieure déterminé par coroscaner.

Congrès de l'American Heart Association

de deux modalités de prise en charge de 744 patients inclus dans quatre hôpitaux entre 2021 et 2022 : 50 % des patients ayant eu une évaluation de risque reposant sur le score FAI ont eu une modification de leur prise en charge (introduction d'une statine, augmentation de la dose de statine, prescription de colchicine chez ceux déjà à la dose maximale tolérée de statine...) par rapport aux patients pris en charge usuellement, c'est-à-dire sans évaluation du score FAI par l'IA.

Perspectives

Les résultats de cette étude permettent d'envisager des perspectives :

- ils confirment que chez les patients ayant eu un coroscanner, le risque d'événements cardiaques majeurs est relativement plus élevé en présence d'une maladie coronaire obstructive qu'en présence d'une maladie coronaire non obstructive : une lésion coronaire significative est donc bien associée à un risque d'IDM plus élevé qu'une lésion non significative ;
- ils confirment que chez les patients ayant eu un coroscanner, la majorité des événements cardiaques survient chez ceux ayant une maladie coronaire non obstructive, simplement parce qu'ils sont quatre fois plus nombreux que ceux ayant une maladie coronaire obstructive ;
- ils démontrent que l'évaluation de l'inflammation coronaire par le score FAI en coroscanner prédit les événements

cardiaques fatals et non fatals, indépendamment des scores de risque clinique et des autres données fournies par le coroscanner ;

- l'utilisation d'un modèle de risque établi par IA prenant en compte le score FAI, l'existence de plaques coronaires et les facteurs de risque reclassifie 30 % des patients évalués dans des catégories de risque plus élevées et 10 % dans des catégories de risque plus faibles, ce qui conduit à modifier les modalités de prise en charge de 50 % des patients évalués par cette méthode.

Ainsi, tout montre dans cette étude l'apport probablement majeur à l'avenir de l'évaluation de l'état inflammatoire des artères coronaires et de l'IA pour la classification du risque, avec déjà des conséquences pratiques dans les modalités de prise en charge des patients.

Cette étude prend toute son importance à une époque où il semble y avoir une sorte de double transition. La 1^{re} étant épidémiologique, notamment concernant les principaux facteurs de risque CV avec, d'une part, une diminution du tabagisme, une diminution du LDL-cholestérol en population et une utilisation grandissante des statines, et d'autre part, une augmentation de la prévalence de l'obésité, du diabète et de nombreuses comorbidités comme les maladies rénales, respiratoires, rhumatologiques et cancéreuses. La 2^e transition est physiopathologique avec une diminution des syndromes coronaires aigus

(SCA) avec sus-décalage du segment ST au profit des SCA sans sus-décalage du segment ST, par potentielle modification des mécanismes de ces syndromes et érosion de plaques plutôt que rupture.

Il reste dorénavant à obtenir une confirmation des données fournies par cette étude et à évaluer si la modification de la prise en charge contribue à améliorer le pronostic des patients et, notamment, si cette méthode peut fournir un marqueur sensible des patients justifiant un traitement anti-inflammatoire.

Les deux éléments majeurs apportés par cette évaluation sont la prise en compte de l'importance de la maladie coronaire non obstructive à l'échelle de la population et celle de l'inflammation de la paroi artérielle comme facteur prédictif d'événements coronaires.

Avec cette étude, nous évoluons donc vers une nouvelle phase de la cardiologie qui fait envisager qu'avec un examen unique, le scanner cardiaque et coronaire, nous pourrions mieux définir le risque CV et la prise en charge d'un patient.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.