

Année 2025/2026

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Younès KAMAL

Né le 05/05/1997 à Chambray-lès-Tours (37)

Étude de cohorte multicentrique rétrospective des médicaments de l'insuffisance cardiaque dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

Présentée et soutenue publiquement le **30 septembre 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : **Professeur Anne BERNARD**, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Nicolas CHANE-SONE, Cardiologie, PH, CHU - Tours

Docteur Antonin FUZEAU, Cardiologie, PH, CHU - Tours

Directeur de thèse : **Professeur Laurent FAUCHIER**, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Étude de cohorte multicentrique rétrospective des médicaments de l'insuffisance cardiaque dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

Résumé

Introduction : L'amylose cardiaque à transthyréine (ATTR) est une pathologie au pronostic sévère, dont la prise en charge de l'insuffisance cardiaque reste un défi. Les traitements standards de l'insuffisance cardiaque sont souvent mal tolérés et leur efficacité incertaine, car ces patients sont systématiquement exclus des grands essais cliniques. Cette étude visait à évaluer l'utilisation des médicaments de l'insuffisance cardiaque dans une cohorte de patients atteints d'amylose ATTR en conditions de vie réelle.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique et internationale, menée à partir de la base de données TriNetX. La population d'étude comprenait plus de 3 400 patients avec un diagnostic d'amylose ATTR et d'insuffisance cardiaque. Cinq classes thérapeutiques (iSGLT2, ARM, bêtabloqueurs, IEC/ARA2 et ARNI) ont été analysées séparément en comparant les patients traités et non traités, après un appariement par score de propension.

Résultats : Les iSGLT2 sont associés de façon significative à une incidence plus faible du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,634 ; IC95 % : 0,492–0,816 ; $p < 0,0001$) ainsi qu'à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,686 ; IC95 % : 0,557–0,846 ; $p < 0,0001$). De même, les IEC/ARA2 sont associés à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,614 ; IC95 % : 0,495–0,761 ; $p < 0,0001$) et à une incidence inférieure du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,611 ; $p < 0,0001$). Les ARNI montrent une réduction du critère composite (HR : 0,48 ; $p = 0,02$) sans atteindre la significativité sur la mortalité toutes causes confondues seule. Les ARM sont associés à un taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement plus bas (HR : 0,824 ; IC95 % : 0,704–0,965 ; $p = 0,02$). Enfin, le traitement par bêtabloqueurs n'est pas associé à une mortalité toutes causes confondues plus élevée (HR : 0,975 ; IC95 % : 0,770–1,234 ; $p = 0,83$), ni à une incidence supérieure de troubles conductifs ou d'implantation de stimulateur cardiaque (HR : 0,902 ; $p = 0,65$).

Conclusion : Cette étude suggère que les traitements standards de l'insuffisance cardiaque, en particulier les iSGLT2 et les IEC/ARA2, sont associés à une mortalité toutes causes confondues plus faible chez les patients atteints d'amylose cardiaque ATTR. Leur utilisation, lorsqu'elle est guidée par le profil clinique du patient et ses comorbidités, apparaît sûre et potentiellement bénéfique. Ces résultats encourageants plaident pour une approche thérapeutique individualisée et justifient la mise en place d'études prospectives dédiées pour confirmer ces observations.

A Retrospective Multicenter Cohort Study of Heart Failure Medications in Transthyretin Cardiac Amyloidosis

Summary

Background: Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CM) is a condition with a poor prognosis, and the management of concomitant heart failure (HF) remains a significant challenge. Standard HF therapies are often poorly tolerated, and their efficacy is uncertain, as these patients have been systematically excluded from major clinical trials. This study aimed to evaluate the use and clinical associations of standard HF medications in a real-world cohort of patients with ATTR-CM.

Methods: This was a retrospective, multicenter, international cohort study conducted using the TriNetX global database. The study population included over 3,400 patients with a diagnosis of both ATTR-CM and HF. Five therapeutic classes - SGLT2 inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), beta-blockers, ACE inhibitors/ARBs (ACEi/ARBs), and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs) - were analyzed separately by comparing treated versus untreated patients after propensity score matching.

Results: SGLT2 inhibitors were significantly associated with a lower incidence of the composite endpoint of death or hospitalization for heart failure (HR: 0.634; 95% CI: 0.492–0.816; $p < 0.0001$) and with lower all-cause mortality (HR: 0.686; 95% CI: 0.557–0.846; $p < 0.0001$). Similarly, ACEi/ARBs were associated with significantly lower all-cause mortality (HR: 0.614; 95% CI: 0.495–0.761; $p < 0.0001$) and a lower incidence of the composite endpoint (HR: 0.611; $p < 0.0001$). ARNIs showed a reduction in the composite endpoint (HR: 0.48; $p = 0.02$) but did not reach statistical significance for all-cause mortality alone. MRAs were associated with a significantly lower rate of hospitalization for heart failure (HR: 0.824; 95% CI: 0.704–0.965; $p = 0.02$). Finally, beta-blocker therapy was not associated with higher all-cause mortality (HR: 0.975; 95% CI: 0.770–1.234; $p = 0.83$) or with a higher incidence of conduction disorders or pacemaker implantation (HR: 0.902; $p = 0.65$).

Conclusion: This study suggests that standard heart failure treatments, particularly SGLT2 inhibitors and ACEi/ARBs, are associated with lower all-cause mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. Their use, when guided by the patient's clinical profile and comorbidities, appears to be safe and potentially beneficial. These encouraging findings support an individualized therapeutic approach and warrant dedicated prospective studies to confirm these observations.

Mots-clés :

Cardiologie. Insuffisance cardiaque. Amylose ATTR. Thérapeutique.

Cardiology. Heart failure. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Therapy.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESSEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine

LIMA MALDONADO Igor.....

MALLET Donatien.....

SAMKO Boris.....

RUIZ Christophe

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Chirurgie vasculaire
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VIILLAUUE-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....	Praticien Hospitalier
-------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
GLAIE Axelle	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaida	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Joséphine,

Sans toi, tout ça n'aurait pas la même saveur. Merci d'être là tous les jours, depuis notre rencontre en haut de cette colline, de m'aider à être un peu meilleur chaque jour, de me donner tant de bonheur.

Merci pour ton amour qui illumine ma vie.

Merci à ma famille

A mes parents, qui m'ont couvert d'amour et qui ont façonné la personne que je suis aujourd'hui et à qui je dois tant.

A ma sœur et mon frère, avec qui j'ai partagé tant de moments inoubliables et que j'aime.

A mes grands-parents et à mes tantes, oncles et cousins.

A mon oncle Rachid, qui a été le premier à croire en mon projet de devenir médecin et qui est, je l'espère, fier de là où il est.

A ma tante Béa, qui m'a choisi comme médecin bien avant ce jour et qui est un modèle de persévérance.

A ma belle-sœur, mon beau-frère et Sohan, avec qui la famille s'agrandit pour le meilleur.

A ma belle-famille, qui a su m'accepter au sein de son univers, dans lequel je passe de beaux moments.

Merci à tous mes amis, que je considère comme des membres de ma famille. D'Orléans, de Tours et d'ailleurs.

A Archie.

Merci à mes différents collègues, peu importe leur statut, qui ont partagé un stage et ainsi une expérience de vie à mes côtés.

A Madame le Professeur Anne BERNARD

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse qui marque l'achèvement de mes études médicales. Je vous remercie pour votre aide apportée au cours de mon cursus et votre bienveillance.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER

Je vous remercie de votre soutien constant et votre accompagnement attentif depuis le début de ce projet de thèse. Je vous remercie également pour vos conseils, toujours avisés, votre implication dans ma formation médicale au sens plus large et votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur Nicolas CHANE SONE

Je te remercie pour tes conseils au quotidien qui m'ont permis de progresser et surtout de ta bonne humeur.

A Monsieur le Docteur Antonin FUZEAU

Je te remercie pour toutes les connaissances que tu m'as transmises. Ta disponibilité et ta gentillesse m'ont été agréables.

*« Je suis le maître de mon destin,
Je suis le capitaine de mon âme. »*

(W. E. Henley, Invictus, 1875)

« Labor omnia vincit. »

(Virgile, Géorgiques, I, 145)

« L'aube ne peut être vaincue. Elle arrivera. Elle arrive. »

(V. Hugo, L'Homme qui rit, 1869)

Etude de cohorte multicentrique rétrospective des médicaments de l'insuffisance cardiaque dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

TABLE DES MATIERES

I) Introduction

II) Méthodes

- 1) Sources des données et analyse
- 2) Population d'étude
- 3) Analyse statistique
- 4) Critères de jugement

III) Résultats

- 1) iSGLT2
- 2) ARM
- 3) Bêtabloqueurs
- 4) IEC/ARA2
- 5) ARNI

IV) Discussion

- 1) iSGLT2
- 2) ARM
- 3) Bêtabloqueurs
- 4) IEC/ARA2
- 5) ARNI
- 6) Synthèse

V) Limites

VI) Conclusion

Références bibliographiques

Tableaux et figures

ABREVIATIONS

- **ARA2** : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
- **ARM** : Antagoniste des Récepteurs aux Minéralocorticoïdes
- **ARNI** : Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine
- **ATTR** : Amylose Cardiaque à Transthyréline
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **BPCO** : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- **CIM-10** : Classification Internationale des Maladies, 10e révision
- **DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- **ECG** : Électrocardiogramme
- **FEVG** : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
- **GLS** : Strain Longitudinal Global
- **HR** : Hazard Ratio
- **IC** : Insuffisance Cardiaque
- **IC 95 %** : Intervalle de Confiance à 95 %
- **ICD-10** : International Classification of Diseases, 10th revision
- **ICFEP** : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Éjection Préservée
- **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **iSGLT2** : Inhibiteur du co-transporteur Sodium-Glucose de type 2
- **TTR** : Transthyréline

I) INTRODUCTION

L'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) est une cardiopathie infiltrative due au dépôt extracellulaire de fibrilles amyloïdes dans le myocarde. Il en existe une forme héréditaire, liée à des mutations du gène TTR, et une forme dite « sauvage », survenant chez le sujet âgé. Ces dépôts altèrent la structure myocardique, augmentent la rigidité des parois ventriculaires et diminuent leur compliance. Il en résulte un profil de cardiomyopathie restrictive, caractérisé par une dysfonction diastolique sévère, responsable d'une insuffisance cardiaque (IC) qui évolue typiquement avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) longtemps préservée (1).

Longtemps considérée comme rare, l'amylose ATTR est aujourd'hui reconnue comme un enjeu de santé publique. Sa prévalence est significativement plus élevée qu'estimée, en particulier chez le sujet âgé où certaines manifestations cliniques, telles qu'une hypertrophie ventriculaire gauche inexpliquée, un syndrome du canal carpien bilatéral ou une sténose aortique à bas débit-bas gradient, doivent faire évoquer le diagnostic. Le pronostic de ces patients reste sombre en l'absence d'un traitement spécifique (1-2).

L'approche thérapeutique a été transformée par le tafamidis, qui stabilise la protéine TTR et a démontré dans l'essai ATTR-ACT une réduction de la mortalité et des hospitalisations (3). Cependant, ce traitement ne restaure pas la fonction cardiaque et n'améliore pas directement les symptômes congestifs liés à l'insuffisance cardiaque, qui demeure le problème clinique central pour ces patients.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque dans le contexte de l'amylose ATTR demeure un enjeu complexe. Conformément aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2021 et 2023, la gestion de l'euvolémie par des diurétiques de l'anse en constitue le socle. Cependant, la place des autres thérapies cardinales de l'IC est incertaine (4-5). Les traitements conventionnels, tels que les bêtabloqueurs, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC/ARA2/ARNI) et les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM), sont fréquemment mal tolérés en raison du risque élevé d'hypotension, de bradycardie ou de l'aggravation de troubles conductifs (1,6-8). Cette incertitude présente une importance toute particulière pour les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2). En effet, alors qu'ils constituent la seule classe thérapeutique ayant démontré un bénéfice pronostique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) – le profil clinique de la grande majorité des patients avec amylose cardiaque –, leur balance bénéfice-risque demeure inconnue dans cette étiologie précise (9-11).

Ce manque de données provient de l'exclusion systématique des patients avec amylose cardiaque des grands essais randomisés de l'insuffisance cardiaque. La place des principales classes thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque reste donc à définir dans l'amylose ATTR.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'utilisation des traitements de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'amylose ATTR avec insuffisance cardiaque et leur association avec le risque d'événements cardiovasculaires. Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte multicentrique internationale, analysant leur impact sur la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la tolérance du traitement. Cette étude pourrait ainsi contribuer à mieux définir la place de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez les patients amyloïdes moins sélectionnés que ceux vus

dans le cadre d'essais randomisés et potentiellement ouvrir la voie à des études prospectives dédiées.

II) METHODES

1) Source des données et analyse

Les données utilisées dans cette étude proviennent du réseau de recherche global TriNetX, qui permet d'accéder aux dossiers médicaux électroniques de plus de 151 millions de patients anonymisés issus de 126 établissements de santé répartis dans 17 pays.

2) Population de l'étude

Dans cette série d'études de cohorte rétrospectives, les patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage (identifiés par le code ICD-10 E85.82) et présentant une insuffisance cardiaque (ICD-10 I50) ou une dyspnée (ICD-10 R06.0), ont été inclus. Parmi ces patients, ceux disposant de données médicamenteuses ont été analysés dans cinq études distinctes, chacune comparant les patients exposés à l'un des traitements de l'insuffisance cardiaque à ceux ne l'ayant pas reçu : bêtabloqueurs, IEC/ARA2, ARNI, ARM, et iSGLT2. Les traitements ont été identifiés à l'aide des codes ATC : C07, VA : CV800, VA : CV805, RXNORM : 1656328, ATC : C03DA, ATC : A10BK, respectivement. Pour chaque étude, les patients du groupe étudié devaient avoir été exposé au traitement étudié, que ce soit une initiation ou une poursuite, après le diagnostic d'amylose. Les patients du groupe contrôle ne devaient pas avoir reçu le traitement étudié pendant la première année suivant le diagnostic, mais pouvaient y être exposés au-delà de ce délai. Afin de garantir une certaine comparabilité, tous les patients du groupe contrôle devaient avoir reçu un diurétique (de l'anse ou thiazidique). L'exposition à un traitement n'excluait pas l'exposition concomitante à d'autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque, à l'exception du traitement évalué dans l'étude concernée.

3) Analyse statistique

Les caractéristiques initiales des patients ont été comparées à l'aide du test du χ^2 pour les variables catégorielles et du test t de Student pour les variables continues. Afin de limiter les biais de sélection et d'assurer une comparabilité optimale entre les groupes, un appariement par score de propension a été réalisé selon la méthode du *greedy nearest-neighbour matching*. Les covariables incluses dans le modèle de score de propension comprenaient notamment l'âge, le sexe, l'origine ethnique (blancs, noirs ou afro-Américains, asiatiques, hispaniques ou latinos, et autres), les antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de cardiopathie ischémique, de fibrillation atriale (paroxystique, persistante ou permanente), d'infarctus du myocarde, d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de maladie rythmique de l'oreillette ainsi que la présence d'un bloc de branche gauche, droit ou d'un bloc auriculo-ventriculaire. Les antécédents d'exposition à des risques psychosociaux ou à des circonstances socio-économiques défavorables, de tabagisme, ainsi que la présence d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur automatique implantable ont également été pris en compte. L'état nutritionnel et hémodynamique des patients a été évalué à travers des variables continues telles que l'indice de masse corporelle, la pression artérielle, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), le taux de NT-proBNP et BNP, ainsi que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) par la formule MDRD. Le cholestérol total et

l'HbA1c ont également été analysés. Par ailleurs, les traitements médicamenteux en cours ont été intégrés au modèle, incluant les bêtabloqueurs, les IEC, les ARA2, les ARNI, les ARM, les iSGLT2, les diurétiques de l'anse et thiazidiques, les anticoagulants, les statines, l'amiodarone, l'insuline et analogues, ainsi que le tafamidis. L'équilibre entre les groupes appariés a été évalué par la différence standardisée des moyennes, une valeur inférieure à 0,1 étant considérée comme acceptable.

Après appariement, les critères de jugement ont été comparés entre les cohortes sur une période de suivi de 5 ans, débutant après la prescription du traitement étudié. L'analyse de survie a été conduite à l'aide des hazard ratios et du test de log-rank.

4) Critères de jugement

Les critères de jugement étudiés comprenaient la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique, la survenue de fibrillation atriale, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ainsi que l'apparition d'un bloc de branche gauche, d'un bloc atrioventriculaire ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque. Les événements rénaux nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale ont également été analysés. Les codes utilisés pour la définition des critères de jugement sont listés en annexe 1.

III) RESULTATS

1) iSGLT2 dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

a) Population étudiée

Un total de 3 487 patients atteints d'amylose cardiaque et d'insuffisance cardiaque ont été identifiés dans notre base de données. Parmi eux, 1 409 patients recevaient un traitement par iSGLT2, tandis que 2 078 n'en recevaient pas. Après un appariement par score de propension, 974 patients ont été inclus dans chaque groupe, selon la présence ou non d'un traitement par iSGLT2.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 1.

Avant appariement, les patients sous iSGLT2 avaient plus fréquemment une maladie coronarienne (65,4 % vs 55,4 %), une fibrillation atriale (70,7 % vs 67,0 %), une maladie rénale chronique (60,3 % vs 55,8 %), ainsi qu'un antécédent d'infarctus du myocarde (23,3 % vs 20,4 %). Les comorbidités non cardiovasculaires étaient également plus fréquentes, notamment la BPCO (15,4 % vs 14,0 %) et les antécédents de cancer (53,3 % vs 49,2 %). Les taux de NT-proBNP étaient plus faibles (4 099 ng/L vs 5 315 ng/L), et les patients recevaient davantage de traitements spécifiques de l'insuffisance cardiaque, notamment ARA2, ARNI, ARM et bêtabloqueurs.

Après appariement, les deux groupes étaient équilibrés sur l'ensemble des caractéristiques cliniques. L'âge moyen était de 77,9 ans, avec environ 80 % d'hommes. Une maladie coronarienne était présente chez environ 62 % des patients, une fibrillation atriale chez 69 %, et une maladie rénale chronique chez 58 %. Les antécédents de BPCO (15 %), d'AVC ischémique (environ 10 %) et de cancer (52 %) étaient similaires entre les groupes.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 50,3 %, le taux de NT-proBNP moyen de 4 691 ng/L, et le DFG moyen de 53,8 mL/min (formule MDRD).

Concernant les traitements, les bêtabloqueurs étaient prescrits chez environ 78 % des patients, les ARA2 dans environ 43 %, les IEC dans environ 31 %, et les ARM dans plus de 51 %. Le traitement par tafamidis était prescrit chez 62 % des patients. L'utilisation des anticoagulants et des antiplaquettaires était similaire entre les deux groupes.

b) Résultats

L'utilisation des iSGLT2 est associée à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,686 ; IC95 % : 0,557–0,846 ; $p < 0,0001$) (Tableau 2). De même, une association significative est observée avec une incidence plus faible du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,634 ; IC95 % : 0,492–0,816 ; $p < 0,0001$). Une tendance à une plus faible incidence d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque est notée (HR : 0,87 ; IC95 % : 0,735–1,028 ; $p = 0,10$), sans atteindre le seuil de significativité.

De plus, une tendance à une incidence plus faible de fibrillation atriale (HR : 1,145 ; $p = 0,4$) et d'AVC ischémique ou événement thromboembolique (HR : 0,884 ; $p = 0,64$) est retrouvée.

Aucune association avec une incidence plus élevée d'événements indésirables majeurs n'est observée, notamment en ce qui concerne les événements rénaux significatifs (HR : 0,773 ; $p = 0,48$), le choc cardiogénique (HR : 0,973 ; $p = 0,88$) ou l'implantation de stimulateur ou défibrillateur (HR : 1,175 ; $p = 0,36$).

2) ARM dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

a) Population étudiée

Dans notre base de données, 1 771 patients recevaient un traitement par ARM, tandis que 1 478 n'en recevaient pas. Après un appariement par score de propension, 1 063 patients ont été inclus dans chaque groupe, selon la présence ou non de traitement par ARM.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 3.

Avant appariement, les patients traités par ARM avaient plus fréquemment une maladie coronarienne (61,8 % vs 56,6 %), une fibrillation atriale (72,1 % vs 64,0 %), une maladie rénale chronique (58,2 % vs 55,8 %) et un antécédent d'infarctus du myocarde (23,8 % vs 19,4). Sur le plan thérapeutique, ils recevaient plus souvent des bêtabloqueurs, ARA2, ARNI et iSGLT2.

Après appariement, les deux groupes étaient comparables sur l'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques.

L'âge moyen était de 78 ans, avec environ 78 % d'hommes. Une maladie coronarienne était présente chez près de 60 % des patients, une fibrillation atriale chez près de 69 %, et une maladie rénale chronique dans environ 57 % des cas. Les antécédents de BPCO, AVC ischémiques et cancer étaient également équilibrés entre les groupes.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 49,6 %, les taux de NT-proBNP moyens à environ 4 970 ng/L, et le DFG moyen de 55,3 mL/min (MDRD).

Concernant les traitements, les bêtabloqueurs étaient prescrits chez environ 74 % des patients, les ARA2 chez près de 39 %, les IEC chez 30 %, les iSGLT2 dans environ 21 % des cas et le tafamidis dans 53 %. L'utilisation des anticoagulants et des antiplaquettaires était similaire entre les deux groupes.

b) Résultats

Chez les patients traités par ARM, aucune association significative n'est observée avec la mortalité toutes causes confondues (HR : 1,139 ; IC95 % : 0,958–1,353 ; $p = 0,14$) (Tableau 4). En revanche, la prescription est associée à un taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement plus bas (HR : 0,824 ; IC95 % : 0,704–0,965 ; $p = 0,02$). L'incidence du critère combiné hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique tend à être plus faible dans le groupe traité, sans significativité (HR : 0,888 ; $p = 0,12$).

Aucune modification significative n'est observée sur les événements ischémiques (AVC, infarctus du myocarde) ni sur la fibrillation atriale. Une incidence significativement plus élevée de bloc de branche gauche (HR : 1,569 ; $p = 0,001$) et de bloc auriculo-ventriculaire (HR : 1,426 ; $p = 0,01$) est notée. Une tendance à un recours plus fréquent à l'implantation de stimulateur ou défibrillateur est également observée (HR : 1,358 ; $p = 0,07$).

Enfin, aucune association avec des événements rénaux péjoratifs n'est mise en évidence ; au contraire, une tendance est observée en faveur d'un recours moins fréquent à la dialyse ou à la transplantation rénale (HR : 0,536 ; $p = 0,05$).

3) Bêtabloqueurs dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

a) Population étudiée

On retrouve dans notre base de données 2 455 recevant un traitement par bêtabloqueurs, contre 672 qui n'en recevaient pas. Suite à un appariement par score de propension, 626 patients ont été sélectionnés dans chaque groupe pour permettre la comparaison entre les patients traités ou non par bêtabloqueurs.

Le Tableau 5 présente les caractéristiques cliniques des patients.

Avant appariement, les patients sous bêtabloqueurs avaient plus souvent des comorbidités cardiovasculaires, notamment une maladie coronarienne (64,7 % vs 44,9 %), une fibrillation atriale (70,7 % vs 58,8 %), et un antécédent d'infarctus du myocarde (24,2 % vs 12,1 %). On observait également une prévalence accrue de la maladie rénale chronique (60,5 % vs 45,7 %), ainsi qu'une fréquence plus élevée de stimulateurs cardiaques implantés (16,2 % vs 11,8 %). Les comorbidités non cardiovasculaires, telles que la BPCO (16,3 % vs 8,8 %), les AVC ischémiques (12,4 % vs 5,5 %) et les antécédents de cancer (53,4 % vs 42,7 %), étaient également plus fréquents dans le groupe traité.

Après appariement, les deux groupes présentaient un profil globalement similaire, avec un âge moyen de 78 ans et environ 80 % d'hommes.

Les taux de maladie coronarienne (environ 47 %), de fibrillation atriale (60 %), de maladie rénale chronique (46 %), ainsi que la présence de pacemakers (11,3 %) étaient équilibrés. On notait également une prévalence comparable de BPCO (9 %), d'AVC ischémique (environ 5,5 %) et d'antécédents de cancer (environ 44 %).

La fraction d'éjection ventriculaire moyenne était de 52,6 %, le taux de NT-proBNP de 4 492 ng/L, et le DFG moyen de 56,2 mL/min.

Sur le plan thérapeutique, l'utilisation des traitements de fond de l'insuffisance cardiaque était équilibrée : IEC, ARA2, ARM et iSGLT2 étaient prescrits dans des proportions similaires dans les deux groupes. Le tafamidis était prescrit chez 50 % des patients.

b) Résultats

Dans la population appariée, le traitement par bêtabloqueurs n'est pas associé à une mortalité toutes causes confondues plus élevée (9,07 % versus 8,82 % par an ; HR : 0,975 ; IC95 % : 0,770–1,234 ; $p = 0,83$), ni à une incidence supérieure du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,971 ; $p = 0,84$) (Tableau 6). Le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est comparable entre les groupes (6,39 % versus 5,81 % ; HR : 1,191 ; $p = 0,13$).

On n'observe pas d'incidence plus élevée de troubles conductifs : bloc de branche gauche (5,81 % versus 4,33 % ; HR : 0,97 ; $p = 0,88$), bloc auriculo-ventriculaire (4,31 % versus 3,73 % ; HR : 0,869 ; $p = 0,5$). Les taux d'implantation de stimulateur ou de défibrillateur sont similaires (2,33 % versus 2,57 % ; HR : 0,902 ; $p = 0,65$).

4) IEC/ARA2 dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

a) Population étudiée

Dans notre base de données, 2 775 patients atteints d'amylose cardiaque et d'insuffisance cardiaque ont été identifiés comme recevant un traitement par IEC ou ARA2, contre 1 152 patients n'en recevant aucun. À la suite d'un appariement par score de propension, 773 patients ont été retenus dans chaque groupe (Tableau 7).

Avant appariement, les patients sous IEC/ARA2 avaient globalement un profil plus comorbide en terme de santé cardiovasculaire, avec une prévalence accrue d'hypertension artérielle (85,7 % vs 60,9 %), de diabète (35,7 % vs 21,6 %), et une coronaropathie un peu plus fréquente (58,9 % vs 53,7 %).

Sur le plan rénal, on observait une tendance à une meilleure fonction, avec un DFG moyen plus élevé (59,3 vs 54,4 mL/min), bien que la proportion de patients atteints de maladie rénale chronique restait élevée et similaire (50,2 % vs 52,3 %).

Les taux moyens de NT-proBNP étaient plus faibles chez les patients traités (3 376 vs 4 969 ng/L), et leur FEVG légèrement plus basse (49,1 % vs 51,2 %).

Après appariement, les deux groupes étaient équilibrés sur les principales variables cliniques et biologiques. L'âge moyen était de 77,6 ans, avec une répartition par sexe similaire (77 %

d'hommes). La maladie rénale chronique restait présente dans un peu plus de 50 % des cas, et le DFG moyen était comparable entre les groupes (57,4 vs 55,9 mL/min). Les comorbidités principales, telles que maladie coronarienne, fibrillation atriale, AVC ischémique, BPCO et antécédents de cancer, étaient également bien appariées. La FEVG moyenne était de 51 %, et les taux de NT-proBNP se situaient autour de 4 000 ng/L dans les deux groupes.

Concernant les traitements associés, l'utilisation des bêtabloqueurs était fréquente et similaire entre les groupes (72 %), toute comme celle des ARM (36 %) et des iSGLT2 (environ 19 %). On retrouvait une prescription de tafamidis chez la moitié des patients.

b) Résultats

Dans la population appariée, le traitement par IEC ou ARA2 est associé à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (7,16 % versus 9,44 % par an ; HR : 0,614 ; IC95 % : 0,495–0,761 ; $p < 0,0001$) et à une incidence inférieure du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,611 ; $p < 0,0001$) (Tableau 8). Le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque isolée est comparable entre les groupes (6,17 % versus 7,02 % ; HR : 0,932 ; $p = 0,47$).

Les taux d'événements thromboemboliques cérébraux et d'infarctus du myocarde sont plus élevés dans le groupe traité, sans atteindre le seuil de significativité (AVC/thromboembolie : HR : 1,559 ; $p = 0,06$; IDM : HR : 1,413 ; $p = 0,05$). Une incidence significativement plus élevée des troubles conductifs est observée : bloc de branche gauche (7,40 % versus 5,24 % ; HR : 1,68 ; $p = 0,001$), bloc auriculo-ventriculaire (6,14 % versus 4,51 % ; HR : 1,532 ; $p = 0,01$). Les taux d'implantation de stimulateur ou défibrillateur sont comparables (HR : 1,221 ; $p = 0,26$). Le taux de fibrillation atriale est similaire entre les groupes (12,52 % versus 12,10 % ; HR : 0,934 ; $p = 0,64$), de même que l'incidence des événements rénaux (HR : 0,743 ; $p = 0,37$).

5) ARNI dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

a) Population étudiée

Dans notre cohorte d'étude, 329 patients recevaient un traitement par ARNI, tandis que 2 739 n'en recevaient pas. Après appariement sur le score de propension, 272 patients ont été retenus dans chacun des deux groupes.

Comme le montre le Tableau 9, les patients sous ARNI présentaient initialement un profil clinique distinct, avec une prévalence accrue de maladies cardiovasculaires, notamment de maladie coronarienne (69 % vs 56,2 %), d'antécédent d'infarctus du myocarde (29,8 % vs 20,9 %) et d'obésité ou surcharge pondérale (38,6 % vs 27 %).

On notait également une altération plus marquée de la fonction cardiaque, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 41,6 % contre 50,5 % dans le groupe sans ARNI.

Concernant la fonction rénale, les patients traités par ARNI avaient un DFG moyen légèrement plus élevé (58,4 vs 53,7 mL/min) malgré une proportion quasi identique de maladie rénale chronique (54,1 % vs 57 %). Les comorbidités non cardiovasculaires, telles que la BPCO

(13,1 %), les AVC ischémiques (10,6 %) ou les antécédents de cancer (50,2 %) avaient des prévalences comparables, bien que légèrement plus fréquentes dans le groupe ARNI.

Après appariement, les deux cohortes avaient un âge moyen d'environ 76 ans, avec 77 % d'hommes, et des prévalences similaires pour la coronaropathie (68 %), la fibrillation atriale (environ 66 %), la maladie rénale chronique (54 %) ainsi que les autres comorbidités majeures.

La FEVG était d'environ 43 % et les autres paramètres biologiques et cliniques étaient bien équilibrés, notamment le DFG (57,8 vs 55,5 mL/min) et le NT-proBNP (4 218 vs 5 294 ng/L).

Les traitements de fond de l'insuffisance cardiaque étaient utilisés de manière comparable après appariement : les bêtabloqueurs (90 %), les ARM (55,5 %) et les iSGLT2 (environ 49 %) étaient prescrits dans des proportions similaires entre les deux groupes. Les patients étaient sous tafamidis pour 63 % d'entre-eux.

b) Résultats

Chez les patients traités par ARNI, une association significative avec une incidence plus faible du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque est observée (HR : 0,48 ; IC95 % : 0,254–0,909 ; $p = 0,02$) (Tableau 10). Cette association est principalement portée par une tendance à une plus faible mortalité toutes causes confondues (7,05 % versus 7,13 % par an ; HR : 0,785 ; $p = 0,27$), qui n'atteint toutefois pas le seuil de significativité, et par une absence de différence majeure sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR : 1,306 ; $p = 0,07$).

Aucune différence significative n'est retrouvée concernant les événements ischémiques (AVC/thromboembolie, infarctus du myocarde), la fibrillation atriale ou les chocs cardiogéniques. Les taux de troubles conductifs (bloc de branche gauche, bloc auriculo-ventriculaire) et d'implantation de stimulateur ou défibrillateur sont également comparables entre les groupes.

Enfin, on retrouve une tendance à une incidence plus faible d'événements rénaux majeurs, sans atteindre le seuil de significativité (HR : 0,758 ; $p = 0,72$).

Les Figures 1 et 2 synthétisent l'association des cinq classes thérapeutiques avec, respectivement, le critère composite "décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque" et la "mortalité toutes causes confondues".

IV) DISCUSSION

1) iSGLT2 dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

Les iSGLT2 se sont imposés ces dernières années comme une stratégie thérapeutique clé dans l'insuffisance cardiaque (9). Chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, les études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced ont démontré une réduction significative du risque de mortalité cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de déclin de la fonction rénale (12-13). Par la suite, ces bénéfices ont été étendus aux patients avec

fraction d'éjection modérément réduite et préservée (10,14). Toutefois, en ce qui concerne spécifiquement les patients atteints d'amylose cardiaque, aucun essai randomisé dédié n'a encore évalué l'efficacité et la tolérance des iSGLT2. Leur mécanisme d'action, qui repose notamment sur la réduction de la précharge, la protection rénale et l'amélioration du métabolisme myocardique, pourrait représenter une option thérapeutique intéressante dans cette population

Chez les patients atteints d'amylose cardiaque ATTR, le traitement par iSGLT2 a été associé à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible, ainsi qu'à une incidence plus basse du critère composite associant décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés par Lang et al. (2024) (15) et Porcari et al. (2024) (16) dans des études rétrospectives, soulignant un bénéfice très vraisemblable dans l'amylose ATTR avec insuffisance cardiaque. La tendance observée à une plus faible fréquence d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, bien que non significative, soutient cette hypothèse d'une association avec une meilleure gestion de la congestion.

Il est notable que ces associations surviennent dans un contexte où seulement 62 % des patients étaient sous tafamidis. Le fait que cette association favorable soit maintenue malgré cette hétérogénéité thérapeutique suggère une association potentiellement indépendante et complémentaire de celle du tafamidis. Dans un contexte où ce dernier demeure difficilement accessible en raison de son coût élevé, les iSGLT2 apparaissent comme une option thérapeutique plus accessible et d'intérêt dans cette population (17).

Le profil de tolérance observé est satisfaisant, avec une absence d'association avec une incidence plus élevée d'événements graves (choc cardiogénique, troubles conductifs, implantation de stimulateur), en cohérence avec les données de Dobner et al. (2023) (18). Cette observation est particulièrement rassurante dans une population souvent marquée par une fragilité hémodynamique.

Un autre point à considérer est la variabilité de la réponse au traitement, probablement liée à la grande hétérogénéité phénotypique de la maladie. En effet, les associations ici rapportées apparaissent moins marquées que celles observées dans les grands essais randomisés d'iSGLT2 menés dans l'insuffisance cardiaque non amyloïde (10,12-14). Cette différence pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des phénotypes observés dans l'amylose cardiaque : profils congestifs purs ou avec une prédominance du bas débit, formes avec atteinte conductrice majeure ou encore association à une sténose aortique significative. Il est plausible que la force de l'association entre les iSGLT2 et les issues cliniques varie selon ces sous-groupes, ce qui incite à une stratification fine des patients dans les études futures.

2) ARM dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

Les ARM, tels que la spironolactone et l'éplérénone, font partie de l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, en particulier à fraction d'éjection réduite, grâce à leurs effets diurétiques et leur action anti-fibrotique. Ces bénéfices ont été solidement établis dans des études cliniques majeures comme RALES et EMPHASIS-HF, démontrant une réduction de la mortalité et des hospitalisations (19-20). Bien que l'aldostérone puisse contribuer à la fibrose myocardique, un processus qui pourrait être exacerbé dans l'amylose cardiaque, les données spécifiques sur l'efficacité des ARM dans cette population sont rares. L'hypotension, fréquente chez ces patients peut limiter l'initiation ou la titration des ARM (21). Par conséquent, bien

qu'un rationnel théorique puisse exister en raison de leurs propriétés anti-fibrotiques et diurétiques, les données cliniques issus d'essais prospectifs manquent pour prouver leur bénéfice en termes de pronostic et de sécurité.

Dans notre étude, le traitement par ARM a été associé à un nombre significativement plus faible d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR : 0,824 ; $p = 0,02$), mais paradoxalement à une tendance non significative à une mortalité toutes causes confondues plus élevée (HR : 1,139 ; $p = 0,14$). Ce contraste peut s'expliquer par une association avec une amélioration des symptômes liés à la congestion, sans association observée avec une modification de l'histoire naturelle de la maladie. Ainsi, une partie des patients pourrait évoluer vers un décès sans hospitalisation préalable, ce qui expliquerait la dissociation entre l'association favorable observée sur les hospitalisations et l'absence d'association – voire la tendance inverse – sur la mortalité toutes causes confondues. Il est aussi possible que la plus faible incidence d'hospitalisations reflète en partie une dynamique de soins palliatifs en phase terminale, où les hospitalisations sont limitées au profit d'une prise en charge extra-hospitalière, ce qui modifie les trajectoires de soins sans changer l'issue finale.

Un biais de sélection doit également être envisagé. Les patients traités par ARM pourraient avoir des symptômes congestifs plus marqués au moment de l'instauration du traitement, témoignant d'un phénotype plus avancé et à plus haut risque, même après appariement. Cette hypothèse est renforcée par la tendance à une incidence plus élevée d'événements comme les troubles conductifs ou l'implantation de dispositifs (bloc de branche gauche significatif à $p = 0,001$, BAV à $p = 0,01$). Ainsi, la mortalité toutes causes confondues plus élevée observée pourrait refléter une sévérité initiale plus importante, plutôt qu'une association iatrogène.

Ces résultats contrastent avec certaines données de la littérature, notamment l'étude rétrospective de Ioannou et al. (2023), qui retrouve une association significative avec une mortalité plus faible (HR : 0,77 ; IC 95 % : 0,66–0,89 ; $p < 0,001$) chez des patients traités par ARM (22). Toutefois, cette étude rétrospective était monocentrique. Par ailleurs, la même étude ne retrouve pas d'association claire en faveur du traitement chez les patients avec FEVG réduite, ce qui questionne la généralisation de l'association observée à certaines sous-populations.

Cela souligne une incertitude persistante quant à l'association de ces traitements avec le pronostic dans l'amylose et la nécessité de mieux caractériser les profils répondeurs.

3) Bêtabloqueurs dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

Les bêtabloqueurs, en particulier les sélectifs β_1 , sont largement utilisés dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec des bénéfices bien établis en termes de mortalité cardiovasculaire (4). Cependant, leur utilité dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ou modérément réduite, notamment en contexte d'amylose cardiaque à transthyrétine, demeure controversée. Les études observationnelles existantes sur les bêtabloqueurs dans la cardiopathie amyloïde bien que limitées et hétérogènes, rapportent une tolérance acceptable chez certains patients, souvent sous faibles doses, mais avec des taux d'arrêt atteignant 30 à 40 % en raison d'effets secondaires (22-23). Ce contexte justifie une évaluation approfondie de leur usage dans la cardiopathie amyloïde.

Dans notre cohorte de patients atteints d'amylose cardiaque ATTR, le traitement par bêtabloqueurs n'a pas été associé à une mortalité toutes causes confondues plus élevée ni à une incidence accrue d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. De plus, aucune incidence plus élevée d'événements conductifs (blocs auriculo-ventriculaires, bloc de branche, ou implantation de stimulateur) n'a été observée, suggérant une tolérance globalement satisfaisante dans les conditions réelles d'utilisation.

Ces résultats sont globalement cohérents avec les données disponibles. Ioannou et al. (2023) (22) ainsi que Cheng et al. (2021) (23) ne retrouvent pas d'association significative entre la prise de bêtabloqueurs et la mortalité, suggérant l'absence d'association forte (positive ou négative) dans l'ensemble de la population amyloïde étudiée. En revanche, Barge-Caballero et al. (2021) rapportent une association avec une mortalité nettement plus faible chez les patients traités par bisoprolol à faible dose (2,5 mg deux fois par jour), ce qui pourrait refléter une association positive dans un sous-groupe de patients soigneusement sélectionnés et tolérants (24).

Dans notre analyse, plusieurs éléments peuvent expliquer l'absence d'association avec une incidence d'événements plus élevée. D'une part, les bêtabloqueurs sont probablement prescrits chez des patients sélectionnés, avec une stabilité clinique, une fréquence cardiaque adéquate et un risque jugé faible de troubles de conduction. D'autre part, il est probable qu'ils aient été utilisés à faibles posologies et avec des molécules cardio-sélectives, limitant les éventuelles associations défavorables.

Enfin, les bêtabloqueurs sont souvent introduits dans des contextes bien définis, comme montré par Tini et al. (2021), notamment chez des patients avec cardiopathie ischémique ou fibrillation atriale rapide, situations où leur indication est établie (25). Même si notre étude ne permet pas d'identifier précisément ces indications, il est probable que les associations neutres observées reflètent avant tout un usage prudent et ciblé des bêtabloqueurs.

Ces observations viennent ainsi nuancer la prudence historiquement de mise concernant les bêtabloqueurs dans l'amylose cardiaque. Cette méfiance traditionnelle, rappelée dans les recommandations d'experts de Kittleson et al, en 2019, repose sur des arguments physiopathologiques solides : dans une cardiopathie restrictive où le volume d'éjection est fixe, le débit cardiaque devient dépendant de la fréquence, rendant l'effet chronotrope négatif des bêtabloqueurs potentiellement délétère. De plus, leur usage peut aggraver les troubles conductifs fréquemment associés à l'infiltration amyloïde (6).

Pourtant, nos résultats, en accord avec d'autres études observationnelles récentes, suggèrent que ce dogme de la "contre-indication" absolue mérite d'être réévalué. Ils ne plaident pas pour une levée totale de la prudence, mais plutôt pour son affinement. La prescription des bêtabloqueurs dans l'amylose cardiaque ATTR semble donc envisageable et sûre, non pas de façon systématique, mais chez des patients soigneusement sélectionnés : typiquement pour une indication claire comme le contrôle de la fréquence d'une fibrillation atriale ou une maladie coronaire associée, et en l'absence de troubles conductifs avancés ou d'hypotension symptomatique.

4) IEC/ARA2 dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

Les IEC, les ARA2 et, plus récemment, les ARNI constituent des piliers essentiels du traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, ayant démontré une réduction significative de la mortalité et des hospitalisations en agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Cependant, leur utilité et leur tolérance dans la cardiopathie amyloïde à transthyrétine sont fortement remises en question. L'atteinte amyloïde avec composante neurovégétative rend les patients particulièrement sensibles aux effets hypotenseurs de ces classes médicamenteuses. De fait, les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec amylose sont fréquemment intolérants aux doses maximales de ces traitements, développant une hypotension orthostatique symptomatique. Cette intolérance, couplée à la faible représentation des patients amyloïdes dans les essais cliniques randomisés de référence, rend les preuves de leur efficacité et de leur sécurité dans cette population spécifique incertaines (26-28).

Chez les patients de notre cohorte, le traitement par IEC ou ARA2 a été associé dans notre étude à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,614 ; $p < 0,0001$), ainsi qu'à une incidence plus basse du critère composite associant décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,611 ; $p < 0,0001$). Une tendance à une plus faible fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est également observée, bien que non significative. Ces résultats suggèrent une association positive potentielle avec le pronostic global, même si des signaux paradoxaux méritent d'être discutés.

En effet, on observe dans le groupe traité une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde, de troubles conductifs (bloc de branche gauche, bloc auriculo-ventriculaire) et du recours à l'implantation de dispositifs, sans augmentation corrélée de la mortalité toutes causes confondues. Ce paradoxe peut s'expliquer par plusieurs éléments.

Tout d'abord, les patients traités par IEC/ARA2 ont fréquemment des comorbidités cardiovasculaires justifiant leur prescription. Comme le rappelle Tini et al. (2021), ces traitements sont souvent initiés en raison de ces affections associées (hypertension, maladie rénale), plutôt que pour l'insuffisance cardiaque (25). Ce contexte pourrait s'accompagner d'un suivi médical plus rapproché et d'une prise en charge plus intensive, contribuant à l'amélioration du pronostic.

Par ailleurs, l'incidence plus élevée des événements cardiovasculaires observés pourrait refléter un profil initialement plus à risque chez les patients sous IEC/ARA2 malgré l'appariement, traduisant un biais de confusion résiduel. Ces événements, bien que plus fréquents, n'étant pas systématiquement létaux à court terme, cela pourrait expliquer la persistance de l'association observée avec une mortalité toutes causes confondues plus faible.

De plus, les effets rénaux bien établis des IEC/ARA2, notamment leur capacité à ralentir la progression de la maladie rénale chronique, pourraient également contribuer au bénéfice observé sur la mortalité toutes causes confondues, dans une population où près de la moitié des patients présentent une atteinte rénale. Cette interaction cœur-rein, fréquente dans l'amylose, constitue un levier thérapeutique potentiel important.

Ces résultats diffèrent de ceux rapportés dans certaines études rétrospectives. Ioannou et al. (2023) (22) et Cheng et al. (2021) (23) ne retrouvent pas d'association significative entre la prise d'IEC/ARA2 et la mortalité, quel que soit le sous-groupe de FEVG. Ces travaux

rapportent également des taux d'arrêt de traitement élevés, allant de 33 % à 58 %, reflétant une tolérance parfois limitée dans cette population fragile.

Nos résultats, plus favorables, pourraient refléter une meilleure sélection des patients ou une stratégie thérapeutique plus adaptée.

5) ARNI dans l'amylose ATTR avec atteinte cardiaque

Chez les patients atteints d'amylose cardiaque ATTR, le traitement par ARNI a été associé à une incidence significativement plus faible du critère composite décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,48 ; $p = 0,02$). En revanche, aucune différence significative n'a été observée sur la mortalité toutes causes confondues isolée, ni sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque prises séparément. Ces résultats suggèrent une association potentiellement favorable sur les événements cliniques globaux, mais doivent être interprétés avec prudence.

Il convient de souligner que l'effectif traité était le plus faible de toutes les classes étudiées ($n = 272$ par groupe), ce qui limite la puissance statistique. De plus, l'absence d'études spécifiques sur les ARNI dans l'amylose ATTR empêche toute comparaison historique. Les rares données disponibles, issues de petites séries, suggèrent une tolérance acceptable, même en présence d'atteinte rénale ou de bas débit.

Enfin, il est probable que les ARNI aient été prescrits chez des patients plus avancés cliniquement ou en substitution d'autres classes, introduisant un biais de sélection. L'ensemble de ces éléments invite à considérer leur usage avec prudence, tout en reconnaissant un intérêt potentiel dans des stratégies thérapeutiques combinées.

6) Synthèse

Dans l'ensemble, l'analyse des cinq classes thérapeutiques montre que l'utilisation des traitements standards de l'insuffisance cardiaque est possible et associée à des issues favorables dans l'amylose cardiaque ATTR, à condition d'être individualisée.

Plusieurs éléments convergent :

- Une tolérance satisfaisante est observée, ce que nous attribuons à une sélection implicite et dynamique des patients par les prescripteurs. Elle fait écho au concept de séquence d'introduction thérapeutique personnalisée selon le phénotype – tel que formalisé par Rosano et al. – visant à optimiser le couple tolérance-efficacité (29). En effet, l'absence d'association entre ces traitements et une mortalité toutes causes confondues accrue ou des complications conductives majeures dans notre cohorte suggère qu'ils ont vraisemblablement été initiés chez des patients au profil le plus adapté : ceux présentant une stabilité hémodynamique, une absence de troubles conductifs de haut grade préexistants, et souvent, une indication claire au traitement pour une comorbidité associée. Il est de plus probable que cette prescription ait fait l'objet d'une réévaluation attentive après son introduction, permettant un ajustement posologique ou un arrêt en cas de tolérance médiocre.
- Le bénéfice pronostique semble ainsi largement découler de cette stratégie médicale ciblée. La prise en charge optimisée des comorbidités telles que l'hypertension artérielle,

la fibrillation atriale, ou la maladie coronaire apparaît comme le principal moteur du bénéfice observé, y compris en l'absence de traitement spécifique de l'amylose comme le tafamidis. Le fait que l'effet bénéfique obtenu semble indépendant de la prescription du seul médicament spécifique de l'amylose cardiaque ATTR est particulièrement important à l'échelle de la population, connaissant son coût élevé (30).

- La variabilité de réponse clinique, liée au phénotype individuel, impose donc une stratégie thérapeutique personnalisée, qui pourrait à l'avenir être renforcée par une stratification des patients selon leurs caractéristiques cliniques et biologiques.

Une telle approche par stratification rejoint directement les conclusions du consensus d'experts mené par Anker et al. qui, pour des populations hétérogènes comme dans l'ICFEP, préconise un profilage phénotypique multi-domaines (cardio-rénal, métabolique, rythmique) pour guider la prise en charge thérapeutique (31). Une telle stratification devrait d'abord distinguer les grands phénotypes cliniques et hémodynamiques, en différenciant les patients au profil principalement congestif de ceux limités par un bas débit cardiaque, tout en considérant le niveau de pression artérielle systolique comme un critère clé de tolérance. À cette évaluation clinique s'ajouterait une analyse précise de l'atteinte conductrice, basée sur les données de l'ECG initial comme la présence d'un bloc de branche, d'un bloc auriculo-ventriculaire, ou encore la durée des intervalles PR et QRS. Les paramètres issus de l'imagerie avancée, notamment l'échographie et l'IRM cardiaque, offriraient un niveau de caractérisation supplémentaire en évaluant la sévérité de l'infiltration myocardique via l'épaisseur pariétale et le score de strain longitudinal global (GLS), ainsi que la fonction ventriculaire gauche (FEVG préservée, modérément réduite ou altérée). Enfin, le profil serait complété par l'intégration de facteurs biologiques et de comorbidités essentielles, notamment la fonction rénale et les niveaux de biomarqueurs comme le NT-proBNP et la troponine à l'initiation du traitement.

Ces résultats, bien qu'encourageants, doivent toutefois être interprétés avec prudence au regard des limites méthodologiques propres à notre travail.

V) LIMITES

Notre étude présente plusieurs limites qu'il convient de rappeler. Bien que l'effectif important de notre cohorte renforce la robustesse de l'analyse, la prédominance des patients issus des Etats-Unis peut limiter la généralisation des résultats à des populations provenant d'autres zones géographiques. Ensuite, la durée de suivi limitée (médiane à 1 à 2 ans) constitue une limite majeure, restreignant l'évaluation des effets à long terme sur la progression de l'insuffisance cardiaque et rénale.

Son caractère rétrospectif implique des biais liés à l'exploitation des dossiers médicaux ; l'utilisation des codes CIM-10, dépendante de la qualité de la documentation, peut en affecter la précision.

Une autre limite centrale est le biais d'indication, car malgré l'appariement, il est impossible de s'affranchir du fait que les médecins prescrivent une thérapie en fonction du pronostic ou de la tolérance attendue du patient. Les associations paradoxales observées pour les IEC/ARA2 et les ARM illustrent probablement cette limite, reflétant le profil de risque initial des patients plutôt qu'un effet intrinsèque du médicament.

De plus, nous manquons de données détaillées sur l'atteinte myocardique (scintigraphie, strain longitudinal, pressions de remplissage), ce qui empêche d'ajuster l'analyse selon le stade évolutif de la maladie. Enfin, l'influence des facteurs socio-économiques sur l'accès aux traitements est un biais difficile à quantifier, mais potentiellement significatif et porteur d'inégalités entre les groupes.

VI) CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective portant sur une large cohorte internationale de patients atteints d'amylose cardiaque ATTR, l'utilisation raisonnée des traitements standards de l'insuffisance cardiaque apparaît globalement sûre et potentiellement bénéfique, en particulier chez des patients sélectionnés sur la base d'un profil hémodynamique et conducteur jugé compatible. Bien que les effets varient selon les classes thérapeutiques, un meilleur pronostic est observé, notamment avec les iSGLT2, les IEC/ARA2 et les ARNI. Ces résultats soutiennent l'intérêt d'une approche thérapeutique individualisée, guidée par les comorbidités (hypertension, maladie coronaire...) qui constituent des indications ciblées, au-delà du traitement spécifique par tafamidis. Ils appellent à des études prospectives dédiées pour confirmer ces observations et affiner les stratégies en caractérisant les sous-groupes de patients les plus répondeurs sur des critères cliniques, d'imagerie et biologiques.

Références bibliographiques

1. Damy T, Lairez O, Algalarrondo V, Charron P. Filière CARDIOGEN Centre de référence Amyloses Cardiaques.
2. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*. 5 mars 2024;331(9):778-91.
3. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 sept 2018;379(11):1007-16.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-726.
5. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 1 oct 2023;44(37):3503-626.
6. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 7 juill 2020;142(1):e7-22.
7. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *European Heart Journal*. 1 janv 2008;29(2):144-6.
8. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *JACC*. déc 2015;66(21):2451-66.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-39.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, De Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 22 sept 2022;387(12):1089-98.
11. Ohshiro Y. Empagliflozin in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. oct 2023;82(15):e133.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1413-24.

14. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14 oct 2021;385(16):1451-61.
15. Lang FM, Teruya S, Weinsaft A, Cuomo M, Santos AM, Nalbandian A, et al. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: Analyses of short-term efficacy and safety. *European Journal of Heart Failure*. 2024;26(4):938-47.
16. Lang C, Solomon SD, Vaduganathan M, L-Capan E, Al-Khatib SM, L-C-, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2024 May 28;83(21):2525-37.
17. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Spertus JA, Mark DH, et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Apr 14;141(15):1214-24.
18. Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim T, et al. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Failure*. 2023;10(1):397-404.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2 sept 1999;341(10):709-17.
20. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Veldhuisen DJ van, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 6 janv 2011;364(1):11-21.
21. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 21 avr 2021;42(16):1554-68.
22. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *European Heart Journal*. 14 août 2023;44(31):2893-907.
23. Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, Goyal P, Griffin JM, Leedy DJ, et al. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 3 nov 2021;10(24):e022859.
24. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, et al. Beta-Blocker Exposure and Survival in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. févr 2022;97(2):261-73.
25. Tini G, Canepa M, Vianello PF, Milandri A, Focardi M, Gagliardi C, et al. Current patterns of beta-blocker prescription in cardiac amyloidosis: an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul;23(7):1231-5.
26. Bangdiwala SI, Weiner DH, Bourassa MG, Friesinge GC, Ghali JK, Yusuf S, et al. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) registry: Rationale, design, methods and

- description of baseline characteristics. *American Journal of Cardiology*. 1 août 1992;70(3):347-53.
27. Cohn JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 6 déc 2001;345(23):1667-75.
28. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 11 sept 2014;371(11):993-1004.
29. Rosano GMC, Allen LA, Abidin A, Lindenfeld J, O’Meara E, Lam CSP, et al. Drug Layering in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. nov 2021;9(11):775-83.
30. Kamal Y, Lochon L, Bernard A, Bisson A, Fauchier L. Prognostic impact of bone scintigraphy in elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Internal Medicine*. avr 2025;106316.
31. Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. juill 2023;25(7):936-55.

Tableau 1. Caractéristiques des patients selon le traitement par iSGLT2 : données avant et après appariement sur score de propension.

	Avant appariement sur score de propension			Après appariement sur score de propension		
	iSGLT2	Contrôle, Pas d'iSGLT2	Diff. Std.	iSGLT2	Contrôle, Pas d'iSGLT2	Diff. Std.
	(n = 1409)	(n = 2078)	(%)	(n = 974)	(n = 974)	(%)
<i>Caractéristiques démographiques</i>						
Âge (années), moyenne ± ET	77.4 +/- 8.6	77.9 +/- 9.2	6	77.9 +/- 8.3	77.9 +/- 8.7	0.7
Hommes, n (%)	1140 (80.9%)	1561 (75.1%)	14	775 (79.6%)	777 (79.8%)	0.5
Caucasiens, n (%)	894 (63.4%)	1326 (63.8%)	0.8	622 (63.9%)	622 (63.9%)	0
Noirs ou Afro-Américains, n (%)	361 (25.6%)	501 (24.1%)	3.5	248 (25.5%)	235 (24.1%)	3.1
Asiatiques, n (%)	34 (2.4%)	31 (1.5%)	6.7	21 (2.2%)	20 (2.1%)	0.7
Hispaniques ou Latinos, n (%)	28 (2%)	37 (1.8%)	1.5	17 (1.7%)	12 (1.2%)	4.2
Contexte socio-économique et psychosocial précaire, n (%)	82 (5.8%)	86 (4.1%)	7.7	46 (4.7%)	54 (5.5%)	3.7
<i>Facteurs de risque</i>						
Hypertension artérielle, n (%)	1118 (79.3%)	1579 (76%)	8.1	758 (77.8%)	752 (77.2%)	1.5
Diabète, n (%)	596 (42.3%)	563 (27.1%)	32.4	351 (36%)	354 (36.3%)	0.6
Tabagisme, n (%)	361 (25.6%)	522 (25.1%)	1.2	243 (24.9%)	251 (25.8%)	1.9
Surpoids ou obésité, n (%)	505 (35.8%)	500 (24.1%)	25.9	302 (31%)	292 (30%)	2.2
Dyslipidémie, n (%)	1096 (77.8%)	1451 (69.8%)	18.2	728 (74.7%)	734 (75.4%)	1.4
<i>Comorbidités cardiovasculaires</i>						
Maladie coronaire / Coronaropathie, n (%)	922 (65.4%)	1151 (55.4%)	20.7	604 (62%)	606 (62.2%)	0.4
Infarctus du myocarde, n (%)	329 (23.3%)	423 (20.4%)	7.2	223 (22.9%)	198 (20.3%)	6.2
Accident vasculaire cérébral ischémique, n (%)	158 (11.2%)	207 (10%)	4.1	96 (9.9%)	103 (10.6%)	2.4
Valvulopathie, n (%)	553 (39.2%)	694 (33.4%)	12.2	361 (37.1%)	365 (37.5%)	0.8
Fibrillation ou flutter atrial, n (%)	996 (70.7%)	1393 (67%)	7.9	673 (69.1%)	665 (68.3%)	1.8
Antécédent de stimulateur cardiaque, n (%)	240 (17%)	294 (14.1%)	8	152 (15.6%)	152 (15.6%)	0
Antécédent de défibrillateur automatique implantable, n (%)	177 (12.6%)	161 (7.7%)	16	99 (10.2%)	91 (9.3%)	2.8
<i>Comorbidités non cardiovasculaires</i>						
Maladie rénale, n (%)	849 (60.3%)	1159 (55.8%)	9.1	562 (57.7%)	570 (58.5%)	1.7
Bronchopneumopathie chronique obstructive, n (%)	217 (15.4%)	290 (14%)	4.1	152 (15.6%)	135 (13.9%)	4.9
Syndrome d'apnées du sommeil, n (%)	586 (41.6%)	594 (28.6%)	27.5	356 (36.6%)	342 (35.1%)	3
Antécédent de cancer, n (%)	751 (53.3%)	1022 (49.2%)	8.2	509 (52.3%)	497 (51%)	2.5
<i>Examens paracliniques et biologiques</i>						
Pression artérielle systolique (mmHg), moyenne ± ET	118.2 +/- 18.9	120.1 +/- 21.1	9.4	119.1 +/- 19.3	119.3 +/- 20.7	1.1
Cholestérol total (mg/dL), moyenne ± ET	142.2 +/- 39.8	143.8 +/- 40.8	4.1	142.3 +/- 39.3	141.8 +/- 40.0	1.2
Hémoglobine glyquée (%), moyenne ± ET	6.3 +/- 1.2	6.1 +/- 1.2	19.7	6.2 +/- 1.1	6.2 +/- 1.3	3.1
DFG estimé (MDRD, ml/min), moyenne ± ET	55.3 +/- 21.6	53.7 +/- 23.6	7.3	55.0 +/- 21.8	52.6 +/- 22.6	10.8

BNP (ng/L), moyenne ± ET	886.3 +/- 1582.9	1453.8 +/- 3121.8	22.9	907.8 +/- 1587.0	1191.8 +/- 2263.4	14.5
NT-proBNP (ng/L), moyenne ± ET	4099.4 +/- 5465.6	5315.2 +/- 7781.1	18.1	4340.8 +/- 5756.4	5042.0 +/- 7894.9	10.1
FEVG (%), moyenne ± ET	50.1 +/- 12.7	49.4 +/- 14.6	5.7	50.0 +/- 12.7	50.6 +/- 14.4	4.9
<i>Traitements médicamenteux</i>						
Bêtabloqueurs, n (%)	1148 (81.5%)	1507 (72.5%)	21.4	759 (77.9%)	749 (76.9%)	2.5
IEC, n (%)	432 (30.7%)	653 (31.4%)	1.7	301 (30.9%)	301 (30.9%)	0
ARA2, n (%)	741 (52.6%)	706 (34%)	38.3	428 (43.9%)	407 (41.8%)	4.4
ARNI, n (%)	300 (21.3%)	130 (6.3%)	44.7	106 (10.9%)	112 (11.5%)	2
ARM, n (%)	877 (62.2%)	727 (35%)	56.7	503 (51.6%)	498 (51.1%)	1
Digitaliques, n (%)	103 (7.3%)	130 (6.3%)	4.2	63 (6.5%)	68 (7%)	2
Diurétiques de l'anse, n (%)	1239 (87.9%)	1914 (92.1%)	14	832 (85.4%)	931 (95.6%)	35.2
Hypolipémiants, n (%)	1094 (77.6%)	1395 (67.1%)	23.7	723 (74.2%)	731 (75.1%)	1.9
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	883 (62.7%)	1217 (58.6%)	8.4	599 (61.5%)	580 (59.5%)	4
Anticoagulants, n (%)	1223 (86.8%)	1675 (80.6%)	16.8	823 (84.5%)	829 (85.1%)	1.7
Tafamidis, n (%)	963 (68.3%)	891 (42.9%)	53.0	595 (61.1%)	603 (61.9%)	1.7

Légende des abréviations : **ARA2:** Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, **ARM :** Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, **ARNI :** Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, **DFG :** Débit de Filtration Glomérulaire, **Diff. Std. :** Différence Standardisée, **ET :** Écart-Type, **FEVG :** Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche, **IEC :** Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, **iSGLT2 :** Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Tableau 2. Résultats cliniques durant le suivi dans la population appariée, selon le traitement par iSGLT2. (Durée de suivi : $1,5 \pm 1,3$ années ; médiane 1,2 ; EIQ 1,9).

	iSGLT2 (n = 974)		Contrôle, Pas d'iSGLT2 (n = 974)		Hazard ratio (95% IC)	p value
	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)		
Décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	93	7.44	197	9.96	0.634 (0.492-0.816)	<0.0001
Décès toutes causes	133	6.85	301	9.94	0.686 (0.557-0.846)	<0.0001
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	252	6.11	302	7.12	0.87 (0.735-1.028)	0.1
Accident vasculaire cérébral ischémique ou thromboembolie	24	1.13	41	2.01	0.884 (0.527-1.483)	0.64
Infarctus du myocarde aigu	43	2.59	75	3.99	0.937 (0.637-1.379)	0.74
Bloc de branche gauche	70	9.07	88	5.97	1.293 (0.935-1.789)	0.12
Bloc auriculo-ventriculaire	63	4.16	87	5.65	1.099 (0.788-1.535)	0.58
Implantation de stimulateur ou DAI	60	5.12	74	2.92	1.175 (0.830-1.663)	0.36
Fibrillation atriale	69	11.47	105	12.05	1.145 (0.836-1.568)	0.4
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique	290	8.11	344	8.47	0.892 (0.763-1.044)	0.15
Choc cardiogénique incident	44	2.57	53	2.24	1.226 (0.812-1.850)	0.33
Choc cardiogénique	56	2.85	77	2.66	0.973 (0.684-1.382)	0.88
Dialyse ou transplantation rénale	12	1.01	22	0.79	0.773 (0.377-1.585)	0.48

Légende des abréviations : DAI : défibrillateur automatique implantable, EIQ : Écart Interquartile, iSGLT2 : Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, IC : Intervalle de Confiance

Tableau 3. Caractéristiques des patients selon le traitement par ARM : données avant et après appariement sur score de propension.

	Avant appariement sur score de propension			Après appariement sur score de propension		
	ARM	Contrôle, Pas d'ARM	Diff. std.	ARM	Contrôle, Pas d'ARM	Diff. std.
	(n = 1771)	(n = 1478)	(%)	(n = 1063)	(n = 1063)	(%)
<i>Caractéristiques démographiques</i>						
Âge (années), moyenne ± ET	77.1 +/- 9.0	78.4 +/- 9.1	13.8	78.0 +/- 8.6	78.0 +/- 9.3	0.3
Hommes, n (%)	1405 (79.3%)	1128 (76.3%)	7.3	841 (79.1%)	826 (77.7%)	3.4
Caucasiens, n (%)	1122 (63.4%)	980 (66.3%)	6.2	700 (65.9%)	701 (65.9%)	0.2
Noirs ou Afro-Américains, n (%)	457 (25.8%)	320 (21.7%)	9.8	249 (23.4%)	244 (23%)	1.1
Asiatiques, n (%)	37 (2.1%)	29 (2%)	0.9	21 (2%)	19 (1.8%)	1.4
Hispaniques ou Latinos, n (%)	38 (2.1%)	24 (1.6%)	3.8	18 (1.7%)	21 (2%)	2.1
Contexte socio-économique et psychosocial précaire, n (%)	99 (5.6%)	58 (3.9%)	7.8	43 (4%)	48 (4.5%)	2.3
<i>Facteurs de risque</i>						
Hypertension artérielle, n (%)	1388 (78.4%)	1122 (75.9%)	5.9	806 (75.8%)	808 (76%)	0.4
Diabète, n (%)	592 (33.4%)	447 (30.2%)	6.8	329 (31%)	319 (30%)	2
Tabagisme, n (%)	456 (25.7%)	370 (25%)	1.6	271 (25.5%)	261 (24.6%)	2.2
Surpoids ou obésité, n (%)	524 (29.6%)	394 (26.7%)	6.5	283 (26.6%)	285 (26.8%)	0.4
Dyslipidémie, n (%)	1315 (74.3%)	1057 (71.5%)	6.2	771 (72.5%)	758 (71.3%)	2.7
<i>Comorbidités cardiovasculaires</i>						
Maladie coronaire / Coronaropathie, n (%)	1095 (61.8%)	836 (56.6%)	10.7	632 (59.5%)	625 (58.8%)	1.3
Infarctus du myocarde, n (%)	422 (23.8%)	287 (19.4%)	10.7	232 (21.8%)	215 (20.2%)	3.9
Accident vasculaire cérébral ischémique, n (%)	183 (10.3%)	134 (9.1%)	4.3	91 (8.6%)	101 (9.5%)	3.3
Valvulopathie, n (%)	698 (39.4%)	444 (30%)	19.8	361 (34%)	354 (33.3%)	1.4
Fibrillation ou flutter atrial, n (%)	1277 (72.1%)	946 (64%)	17.4	732 (68.9%)	730 (68.7%)	0.4
Antécédent de stimulateur cardiaque, n (%)	310 (17.5%)	195 (13.2%)	12	158 (14.9%)	154 (14.5%)	1.1
Antécédent de défibrillateur automatique implantable, n (%)	202 (11.4%)	81 (5.5%)	21.4	79 (7.4%)	74 (7%)	1.8
<i>Comorbidités non cardiovasculaires</i>						
Maladie rénale, n (%)	1031 (58.2%)	824 (55.8%)	5	603 (56.7%)	594 (55.9%)	1.7
Bronchopneumopathie chronique obstructive, n (%)	270 (15.2%)	200 (13.5%)	4.9	144 (13.5%)	152 (14.3%)	2.2
Syndrome d'apnées du sommeil, n (%)	674 (38.1%)	428 (29%)	19.4	339 (31.9%)	337 (31.7%)	0.4
Antécédent de cancer, n (%)	891 (50.3%)	746 (50.5%)	0.3	539 (50.7%)	531 (50%)	1.5
<i>Examens paracliniques et biologiques</i>						
Pression artérielle systolique (mmHg), moyenne ± ET	117.9 +/- 19.2	121.3 +/- 21.2	17	119.3 +/- 19.3	119.4 +/- 20.6	0.8
Cholestérol total (mg/dL), moyenne ± ET	141.0 +/- 40.3	145.8 +/- 40.4	11.9	141.4 +/- 40.1	144.2 +/- 40.1	6.8
Hémoglobine glyquée (%), moyenne ± ET	6.1 +/- 1.1	6.1 +/- 1.2	0.7	6.1 +/- 0.9	6.1 +/- 1.2	4.7
DFG estimé (MDRD, ml/min), moyenne ± ET	56.3 +/- 22.0	54.2 +/- 24.3	8.9	55.4 +/- 22.3	55.1 +/- 23.5	1

BNP (ng/L), moyenne ± ET	1048.9 +/- 2073.6	1374.5 +/- 3448.0	11.4	1125.4 +/- 2329.2	1200.3 +/- 3145.7	2.7
NT-proBNP (ng/L), moyenne ± ET	4764.2 +/- 6596.5	5173.8 +/- 7887.6	5.6	4989.3 +/- 7205.2	4947.6 +/- 7519.1	0.6
FEVG (%), moyenne ± ET	48.5 +/- 14.2	51.5 +/- 13.2	21.5	48.6 +/- 13.9	50.5 +/- 13.3	13.8
<i>Traitements médicamenteux</i>						
Bêtabloqueurs, n (%)	1398 (78.9%)	1068 (72.3%)	15.6	793 (74.6%)	786 (73.9%)	1.5
IEC, n (%)	569 (32.1%)	446 (30.2%)	4.2	319 (30%)	327 (30.8%)	1.6
ARA2, n (%)	835 (47.1%)	507 (34.3%)	26.4	415 (39%)	416 (39.1%)	0.2
ARNI, n (%)	292 (16.5%)	99 (6.7%)	30.9	92 (8.7%)	94 (8.8%)	0.7
iSGLT2, n (%)	699 (39.5%)	225 (15.2%)	56.5	224 (21.1%)	222 (20.9%)	0.5
Digitaliques, n (%)	137 (7.7%)	68 (4.6%)	13.1	52 (4.9%)	59 (5.6%)	3
Diurétiques de l'anse, n (%)	1620 (91.5%)	1337 (90.5%)	3.5	945 (88.9%)	988 (92.9%)	14.1
Hypolipémiants, n (%)	1321 (74.6%)	1019 (68.9%)	12.6	761 (71.6%)	756 (71.1%)	1
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	1084 (61.2%)	863 (58.4%)	5.8	632 (59.5%)	627 (59%)	1
Anticoagulants, n (%)	1516 (85.6%)	1159 (78.4%)	18.8	869 (81.7%)	870 (81.8%)	0.2
Tafamidis, n (%)	1082 (61.1%)	698 (47.2%)	28.1	574 (54%)	561 (52.8%)	2.5

Légende des abréviations : **ARA2:** Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, **ARM :** Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, **ARNI :** Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, **DFG :** Débit de Filtration Glomérulaire, **Diff. Std. :** Différence Standardisée, **ET :** Écart-Type, **FEVG :** Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche, **IEC :** Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, **iSGLT2 :** Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Tableau 4. Résultats cliniques durant le suivi dans la population appariée, selon le traitement par ARM. (Durée de suivi : $1,8 \pm 1,5$ années ; médiane 1,4 ; EIQ 2,3).

	ARM (n = 1063)		Contrôle, Pas d'ARM (n = 1063)		Hazard ratio (95% IC)	p value
	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)		
Décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	193	10.45	166	9.20	1.19 (0.967-1.465)	0.1
Décès toutes causes	269	10.00	247	8.37	1.139 (0.958-1.353)	0.14
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	284	6.17	337	7.91	0.824 (0.704-0.965)	0.02
Accident vasculaire cérébral ischémique ou thromboembolie	46	2.37	40	1.74	1.173 (0.768-1.792)	0.46
Infarctus du myocarde aigu	65	3.02	80	4.62	0.845 (0.609-1.173)	0.31
Bloc de branche gauche	124	7.66	87	5.45	1.569 (1.192-2.065)	0.001
Bloc auriculo-ventriculaire	113	5.95	86	4.75	1.426 (1.077-1.889)	0.01
Implantation de stimulateur ou DAI	83	3.69	64	2.89	1.358 (0.980-1.881)	0.07
Fibrillation atriale	102	12.57	100	11.33	1.157 (0.877-1.527)	0.3
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique	332	8.70	368	8.92	0.888 (0.766-1.031)	0.12
Choc cardiogénique incident	52	2.81	46	2.14	1.207 (0.811-1.795)	0.35
Choc cardiogénique	70	3.05	65	2.45	1.116 (0.796-1.564)	0.52
Dialyse ou transplantation rénale	14	1.20	27	1.23	0.536 (0.281-1.022)	0.05

Légende des abréviations : ARM : Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, DAI : défibrillateur automatique implantable, EIQ : Écart Interquartile, IC : Intervalle de Confiance

Tableau 5. Caractéristiques des patients selon le traitement par bêtabloqueurs : données avant et après appariement sur score de propension.

	Avant appariement sur score de propension			Après appariement sur score de propension		
	Bêtabloqueurs	Contrôle, Pas de bêtabloqueurs	Diff. std.	Bêtabloqueurs	Contrôle, Pas de bêtabloqueurs	Diff. std.
	(n = 2455)	(n = 672)	(%)	(n = 626)	(n = 626)	(%)
<i>Caractéristiques démographiques</i>						
Âge (années), moyenne ± ET	77.0 +/- 9.5	78.3 +/- 9.2	13.2	78.2 +/- 8.9	78.0 +/- 9.3	2.7
Hommes, n (%)	1854 (75.5%)	546 (81.3%)	14	503 (80.4%)	500 (79.9%)	1.2
Caucasiens, n (%)	1550 (63.1%)	467 (69.5%)	13.5	443 (70.8%)	433 (69.2%)	3.5
Noirs ou Afro-Américains, n (%)	638 (26%)	107 (15.9%)	24.9	94 (15%)	102 (16.3%)	3.5
Asiatiques, n (%)	48 (2%)	14 (2.1%)	0.9	16 (2.6%)	14 (2.2%)	2.1
Hispaniques ou Latinos, n (%)	52 (2.1%)	10 (1.5%)	4.7	12 (1.9%)	10 (1.6%)	2.4
Contexte socio-économique et psychosocial précaire, n (%)	133 (5.4%)	20 (3%)	12.2	18 (2.9%)	19 (3%)	0.9
<i>Facteurs de risque</i>						
Hypertension artérielle, n (%)	2036 (82.9%)	422 (62.8%)	46.5	420 (67.1%)	414 (66.1%)	2
Diabète, n (%)	895 (36.5%)	144 (21.4%)	33.6	136 (21.7%)	137 (21.9%)	0.4
Tabagisme, n (%)	720 (29.3%)	112 (16.7%)	30.4	109 (17.4%)	110 (17.6%)	0.4
Surpoids ou obésité, n (%)	814 (33.2%)	108 (16.1%)	40.5	103 (16.5%)	106 (16.9%)	1.3
Dyslipidémie, n (%)	1946 (79.3%)	377 (56.1%)	51.1	361 (57.7%)	367 (58.6%)	1.9
<i>Comorbidités cardiovasculaires</i>						
Maladie coronaire / Coronaropathie, n (%)	1589 (64.7%)	302 (44.9%)	40.6	300 (47.9%)	289 (46.2%)	3.5
Infarctus du myocarde, n (%)	594 (24.2%)	81 (12.1%)	31.9	80 (12.8%)	80 (12.8%)	0
Accident vasculaire cérébral ischémique, n (%)	305 (12.4%)	37 (5.5%)	24.4	34 (5.4%)	36 (5.8%)	1.4
Valvulopathie, n (%)	964 (39.3%)	159 (23.7%)	34.1	159 (25.4%)	154 (24.6%)	1.8
Fibrillation ou flutter atrial, n (%)	1736 (70.7%)	395 (58.8%)	25.2	383 (61.2%)	373 (59.6%)	3.3
Antécédent de stimulateur cardiaque, n (%)	397 (16.2%)	79 (11.8%)	12.8	71 (11.3%)	71 (11.3%)	0
Antécédent de défibrillateur automatique implantable, n (%)	257 (10.5%)	35 (5.2%)	19.7	32 (5.1%)	34 (5.4%)	1.4
<i>Comorbidités non cardiovasculaires</i>						
Maladie rénale, n (%)	1485 (60.5%)	307 (45.7%)	30	289 (46.2%)	286 (45.7%)	1
Bronchopneumopathie chronique obstructive, n (%)	401 (16.3%)	59 (8.8%)	22.9	57 (9.1%)	58 (9.3%)	0.6
Syndrome d'apnées du sommeil, n (%)	897 (36.5%)	164 (24.4%)	26.6	157 (25.1%)	156 (24.9%)	0.4
Antécédent de cancer, n (%)	1311 (53.4%)	287 (42.7%)	21.5	281 (44.9%)	274 (43.8%)	2.3
<i>Examens paracliniques et biologiques</i>						
Pression artérielle systolique (mmHg), moyenne ± ET	118.3 +/- 21.9	119.8 +/- 20.4	6.9	120.9 +/- 22.4	120.1 +/- 20.4	3.9
Cholestérol total (mg/dL), moyenne ± ET	143.4 +/- 41.3	151.8 +/- 42.7	20	151.9 +/- 41.7	151.1 +/- 42.4	1.8
Hémoglobine glyquée (%), moyenne ± ET	6.2 +/- 1.2	6.0 +/- 1.2	17.2	6.0 +/- 1.0	6.0 +/- 1.2	3.4
DFG estimé (MDRD, ml/min), moyenne ± ET	54.7 +/- 23.6	55.0 +/- 22.7	1	56.9 +/- 22.9	55.5 +/- 22.9	6.3

BNP (ng/L), moyenne ± ET	1113.4 +/- 2757.2	1270.2 +/- 3062.6	5.4	1098.7 +/- 2336.5	1231.8 +/- 3010.6	4.9
NT-proBNP (ng/L), moyenne ± ET	5205.2 +/- 8326.6	4535.9 +/- 6820.0	8.8	4447.0 +/- 7417.4	4537.3 +/- 6956.3	1.3
FEVG (%), moyenne ± ET	49.8 +/- 13.6	53.5 +/- 10.9	29.6	51.9 +/- 13.8	53.4 +/- 10.9	11.7
<i>Traitements médicamenteux</i>						
IEC n (%)	834 (34%)	144 (21.4%)	28.3	149 (23.8%)	144 (23%)	1.9
ARA2 n (%)	1099 (44.8%)	165 (24.6%)	43.5	158 (25.2%)	161 (25.7%)	1.1
ARNI, n (%)	341 (13.9%)	26 (3.9%)	35.8	20 (3.2%)	26 (4.2%)	5.1
ARM, n (%)	1114 (45.4%)	236 (35.1%)	21	207 (33.1%)	224 (35.8%)	5.7
iSGLT2, n (%)	657 (26.8%)	112 (16.7%)	24.7	112 (17.9%)	103 (16.5%)	3.8
Digitaliques, n (%)	206 (8.4%)	11 (1.6%)	31.3	11 (1.8%)	11 (1.8%)	0
Diurétiques de l'anse, n (%)	2069 (84.3%)	618 (92%)	23.9	447 (71.4%)	573 (91.5%)	53.6
Hypolipémiants, n (%)	1893 (77.1%)	365 (54.3%)	49.5	368 (58.8%)	356 (56.9%)	3.9
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	1627 (66.3%)	264 (39.3%)	56.1	272 (43.5%)	261 (41.7%)	3.6
Anticoagulants, n (%)	2161 (88%)	466 (69.3%)	46.8	450 (71.9%)	444 (70.9%)	2.1
Tafamidis, n (%)	1342 (54.7%)	333 (49.6%)	10.2	316 (50.5%)	315 (50.3%)	0.3

Légende des abréviations : **ARA2:** Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, **ARM :** Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, **ARNI :** Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, **DFG :** Débit de Filtration Glomérulaire, **Diff. Std. :** Différence Standardisée, **ET :** Écart-Type, **FEVG :** Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche, **IEC :** Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, **iSGLT2 :** Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Tableau 6. Résultats cliniques durant le suivi dans la population appariée, selon le traitement par bêtabloqueurs. (Durée de suivi : $1,8 \pm 1,5$ années ; médiane 1,4 ; EIQ 2,3).

	Bêtabloqueurs (n = 626)		Contrôle, Pas de bêtabloqueurs (n = 626)		Hazard ratio (95% IC)	p value
	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)		
Décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	93	8.90	100	8.94	0.971 (0.732-1.288)	0.84
Décès toutes causes	137	9.07	139	8.82	0.975 (0.770-1.234)	0.83
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	167	6.39	140	5.81	1.191 (0.951-1.490)	0.13
Accident vasculaire cérébral ischémique ou thromboembolie	29	1.86	18	1.29	1.597 (0.887-2.876)	0.12
Infarctus du myocarde aigu	28	2.56	34	2.52	0.832 (0.504-1.372)	0.47
Bloc de branche gauche	52	5.81	52	4.33	0.97 (0.660-1.425)	0.88
Bloc auriculo-ventriculaire	44	4.31	50	3.73	0.869 (0.579-1.303)	0.5
Implantation de stimulateur ou DAI	36	2.33	40	2.57	0.902 (0.575-1.415)	0.65
Fibrillation atriale	61	10.03	73	9.95	0.915 (0.651-1.286)	0.61
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique	176	6.91	167	7.24	1.042 (0.843-1.288)	0.7
Choc cardiogénique incident	12	1.15	22	1.55	0.526 (0.260-1.063)	0.07
Choc cardiogénique	18	1.31	34	1.92	0.514 (0.290-0.910)	0.02
Dialyse ou transplantation rénale	10	0.62	10	0.59	0.737 (0.256-2.123)	0.57

Légende des abréviations : DAI : défibrillateur automatique implantable, EIQ : Écart Interquartile, IC : Intervalle de Confiance

Tableau 7. Caractéristiques des patients selon le traitement par IEC/ARA2 : données avant et après appariement sur score de propension

	Avant appariement sur score de propension			Après appariement sur score de propension		
	IEC/ARA2	Contrôle, Pas d'IEC/ARA2	Diff. std. (%)	IEC/ARA2	Contrôle, Pas d'IEC/ARA2	Diff. std. (%)
	(n = 1623)	(n = 1152)		(n = 773)	(n = 773)	
<i>Caractéristiques démographiques</i>						
Âge (années), moyenne ± ET	75.7 +/- 9.6	78.3 +/- 8.9	27.7	77.7 +/- 8.7	77.5 +/- 9.3	2.1
Hommes, n (%)	1227 (75.6%)	923 (80.1%)	10.9	592 (76.6%)	603 (78%)	3.4
Caucasiens, n (%)	992 (61.1%)	824 (71.5%)	22.2	543 (70.2%)	542 (70.1%)	0.3
Noirs ou Afro-Américains, n (%)	436 (26.9%)	203 (17.6%)	22.4	146 (18.9%)	152 (19.7%)	2
Asiatiques, n (%)	42 (2.6%)	19 (1.6%)	6.5	15 (1.9%)	15 (1.9%)	0
Hispaniques ou Latinos, n (%)	38 (2.3%)	13 (1.1%)	9.3	10 (1.3%)	11 (1.4%)	1.1
Contexte socio-économique et psychosocial précaire, n (%)	63 (3.9%)	32 (2.8%)	6.2	25 (3.2%)	24 (3.1%)	0.7
<i>Facteurs de risque</i>						
Hypertension artérielle, n (%)	1391 (85.7%)	702 (60.9%)	58.3	606 (78.4%)	595 (77%)	3.4
Diabète, n (%)	580 (35.7%)	249 (21.6%)	31.6	207 (26.8%)	202 (26.1%)	1.5
Tabagisme, n (%)	402 (24.8%)	253 (22%)	6.6	176 (22.8%)	187 (24.2%)	3.4
Surpoids ou obésité, n (%)	505 (31.1%)	224 (19.4%)	27.1	183 (23.7%)	195 (25.2%)	3.6
Dyslipidémie, n (%)	1249 (77%)	737 (64%)	28.7	550 (71.2%)	550 (71.2%)	0
<i>Comorbidités cardiovasculaires</i>						
Maladie coronaire / Coronaropathie, n (%)	956 (58.9%)	619 (53.7%)	10.4	435 (56.3%)	434 (56.1%)	0.3
Infarctus du myocarde, n (%)	318 (19.6%)	208 (18.1%)	3.9	151 (19.5%)	147 (19%)	1.3
Accident vasculaire cérébral ischémique, n (%)	175 (10.8%)	93 (8.1%)	9.3	76 (9.8%)	78 (10.1%)	0.9
Valvulopathie, n (%)	545 (33.6%)	327 (28.4%)	11.3	235 (30.4%)	239 (30.9%)	1.1
Fibrillation ou flutter atrial, n (%)	928 (57.2%)	797 (69.2%)	25.1	501 (64.8%)	507 (65.6%)	1.6
Antécédent de stimulateur cardiaque, n (%)	188 (11.6%)	162 (14.1%)	7.4	100 (12.9%)	91 (11.8%)	3.5
Antécédent de défibrillateur automatique implantable, n (%)	120 (7.4%)	81 (7%)	1.4	43 (5.6%)	46 (6%)	1.7
<i>Comorbidités non cardiovasculaires</i>						
Maladie rénale, n (%)	815 (50.2%)	603 (52.3%)	4.3	400 (51.7%)	391 (50.6%)	2.3
Bronchopneumopathie chronique obstructive, n (%)	198 (12.2%)	135 (11.7%)	1.5	93 (12%)	99 (12.8%)	2.4
Syndrome d'apnées du sommeil, n (%)	536 (33%)	319 (27.7%)	11.6	242 (31.3%)	239 (30.9%)	0.8
Antécédent de cancer, n (%)	800 (49.3%)	539 (46.8%)	5	382 (49.4%)	373 (48.3%)	2.3
<i>Examens paracliniques et biologiques</i>						
Pression artérielle systolique (mmHg), moyenne ± ET	124.2 +/- 21.5	117.2 +/- 19.1	34.2	122.8 +/- 21.1	118.7 +/- 19.5	20.1
Cholestérol total (mg/dL), moyenne ± ET	147.0 +/- 42.9	147.0 +/- 41.3	0	145.9 +/- 41.8	147.2 +/- 41.5	3.1
Hémoglobine glyquée (%), moyenne ± ET	6.2 +/- 1.3	6.0 +/- 1.1	20.7	6.1 +/- 1.3	6.0 +/- 1.2	9.8

DFG estimé (MDRD, ml/min), moyenne ± ET	59.3 +/- 22.5	54.4 +/- 24.8	20.6	57.4 +/- 21.7	55.9 +/- 23.7	6.9
BNP (ng/L), moyenne ± ET	904.4 +/- 1884.8	1432.4 +/- 3056.2	20.8	1032.4 +/- 1902.6	1237.2 +/- 2660.4	8.9
NT-proBNP (ng/L), moyenne ± ET	3376.4 +/- 5156.4	4969.4 +/- 7433.8	24.9	3883.9 +/- 5645.3	4341.7 +/- 6621.0	7.4
FEVG (%), moyenne ± ET	49.1 +/- 14.8	51.2 +/- 12.7	15.7	51.0 +/- 14.5	51.3 +/- 12.3	2.7
<i>Traitements médicamenteux</i>						
Bêtabloqueurs, n (%)	1297 (79.9%)	740 (64.2%)	35.5	559 (72.3%)	559 (72.3%)	0
IEC, n (%)	809 (49.8%)	71 (6.2%)	111.3	404 (52.3%)	64 (8.3%)	109
ARA2 n (%)	1004 (61.9%)	66 (5.7%)	147.4	426 (55.1%)	60 (7.8%)	118.6
ARNI, n (%)	278 (17.1%)	17 (1.5%)	56	18 (2.3%)	17 (2.2%)	0.9
ARM, n (%)	647 (39.9%)	422 (36.6%)	6.7	280 (36.2%)	275 (35.6%)	1.3
iSGLT2, n (%)	411 (25.3%)	196 (17%)	20.4	145 (18.8%)	147 (19%)	0.7
Digitaliques, n (%)	103 (6.3%)	48 (4.2%)	9.8	39 (5%)	39 (5%)	0
Diurétiques de l'anse, n (%)	1235 (76.1%)	1116 (96.9%)	63.8	589 (76.2%)	742 (96%)	59.7
Hypolipémiants, n (%)	1260 (77.6%)	694 (60.2%)	38.3	536 (69.3%)	540 (69.9%)	1.1
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	1030 (63.5%)	559 (48.5%)	30.4	419 (54.2%)	437 (56.5%)	4.7
Anticoagulants, n (%)	1255 (77.3%)	904 (78.5%)	2.8	606 (78.4%)	611 (79%)	1.6
Tafamidis, n (%)	782 (48.2%)	579 (50.3%)	4.2	385 (49.8%)	395 (51.1%)	2.6

Légende des abréviations : **ARA2:** Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, **ARM :** Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, **ARNI :** Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, **DFG :** Débit de Filtration Glomérulaire, **Diff. Std. :** Différence Standardisée, **ET :** Écart-Type, **FEVG :** Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche, **IEC :** Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, **iSGLT2 :** Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Tableau 8. Résultats cliniques durant le suivi dans la population appariée, selon le traitement par IEC/ARA2. (Durée de suivi : $2 \pm 1,6$ années ; médiane 1,5 ; EIQ 2,4).

	IEC/ARA2 (n = 773)		Contrôle, Pas d'IEC/ARA2 (n = 773)		Hazard ratio (95% IC)	p value
	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)		
Décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	103	7.53	141	9.93	0.611 (0.474-0.788)	<0.0001
Décès toutes causes	141	7.16	202	9.44	0.614 (0.495-0.761)	<0.0001
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	208	6.17	213	7.02	0.932 (0.770-1.128)	0.47
Accident vasculaire cérébral ischémique ou thromboembolie	50	2.88	29	1.69	1.559 (0.986-2.463)	0.06
Infarctus du myocarde aigu	78	5.93	51	3.48	1.413 (0.992-2.011)	0.05
Bloc de branche gauche	112	7.40	64	5.24	1.68 (1.235-2.284)	0.001
Bloc auriculo-ventriculaire	97	6.14	59	4.51	1.532 (1.108-2.118)	0.01
Implantation de stimulateur ou DAI	74	4.60	57	3.59	1.221 (0.864-1.725)	0.26
Fibrillation atriale	99	12.52	91	12.10	0.934 (0.702-1.242)	0.64
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique	233	7.96	245	8.37	0.892 (0.745-1.067)	0.21
Choc cardiogénique incident	41	2.98	38	1.82	0.953 (0.613-1.483)	0.83
Choc cardiogénique	49	3.09	51	2.10	0.865 (0.584-1.281)	0.47
Dialyse ou transplantation rénale	17	1.37	20	0.99	0.743 (0.389-1.419)	0.37

Légende des abréviations : ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, DAI : Défibrillateur Automatique Implantable, EIQ : Écart Interquartile, IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, IC : Intervalle de Confiance

Tableau 9. Caractéristiques des patients selon le traitement par ARNI : données avant et après appariement sur score de propension.

	Avant appariement sur score de propension			Après appariement sur score de propension		
	ARNI	Contrôle, Pas d'ARNi	Diff. std.	ARNI	Contrôle, Pas d'ARNi	Diff. std.
	(n = 329)	(n = 2739)	(%)	(n = 272)	(n = 272)	(%)
<i>Caractéristiques démographiques</i>						
Âge (années), moyenne $\pm$ ET	75.2 $\pm$ 9.8	77.9 $\pm$ 8.9	28.5	76.2 $\pm$ 8.5	76.7 $\pm$ 8.9	6.3
Hommes, n (%)	246 (74.8%)	2102 (76.7%)	4.6	208 (76.5%)	210 (77.2%)	1.7
Caucasiens, n (%)	176 (53.5%)	1777 (64.9%)	23.3	151 (55.5%)	149 (54.8%)	1.5
Noirs ou Afro-Américains, n (%)	111 (33.7%)	655 (23.9%)	21.8	85 (31.3%)	89 (32.7%)	3.2
Asiatiques, n (%)	11 (3.3%)	48 (1.8%)	10.1	10 (3.7%)	10 (3.7%)	0
Hispaniques ou Latinos, n (%)	10 (3%)	42 (1.5%)	10.1	10 (3.7%)	10 (3.7%)	0
Contexte socio-économique et psychosocial précaire, n (%)	16 (4.9%)	119 (4.3%)	2.5	12 (4.4%)	12 (4.4%)	0
<i>Facteurs de risque</i>						
Hypertension artérielle, n (%)	273 (83%)	2118 (77.3%)	14.2	231 (84.9%)	234 (86%)	3.1
Diabète n (%)	137 (41.6%)	852 (31.1%)	22	106 (39%)	112 (41.2%)	4.5
Tabagisme n (%)	87 (26.4%)	663 (24.2%)	5.1	73 (26.8%)	68 (25%)	4.2
Surpoids ou obésité, n (%)	127 (38.6%)	740 (27%)	24.9	97 (35.7%)	94 (34.6%)	2.3
Dyslipidémie n (%)	265 (80.5%)	1982 (72.4%)	19.4	223 (82%)	218 (80.1%)	4.7
<i>Comorbidités cardiovasculaires</i>						
Maladie coronaire / Coronaropathie, n (%)	227 (69%)	1538 (56.2%)	26.8	185 (68%)	186 (68.4%)	0.8
Infarctus du myocarde, n (%)	98 (29.8%)	573 (20.9%)	20.5	75 (27.6%)	83 (30.5%)	6.5
Accident vasculaire cérébral ischémique, n (%)	35 (10.6%)	267 (9.7%)	2.9	30 (11%)	30 (11%)	0
Valvulopathie, n (%)	149 (45.3%)	861 (31.4%)	28.8	116 (42.6%)	112 (41.2%)	3
Fibrillation ou flutter atrial, n (%)	208 (63.2%)	1842 (67.3%)	8.5	179 (65.8%)	180 (66.2%)	0.8
Antécédent de stimulateur cardiaque, n (%)	52 (15.8%)	383 (14%)	5.1	38 (14%)	31 (11.4%)	7.7
Antécédent de défibrillateur automatique implantable, n (%)	54 (16.4%)	200 (7.3%)	28.5	36 (13.2%)	33 (12.1%)	3.3
<i>Comorbidités non cardiovasculaires</i>						
Maladie rénale, n (%)	178 (54.1%)	1562 (57%)	5.9	147 (54%)	145 (53.3%)	1.5
Bronchopneumopathie chronique obstructive, n (%)	43 (13.1%)	388 (14.2%)	3.2	38 (14%)	40 (14.7%)	2.1
Syndrome d'apnées du sommeil, n (%)	127 (38.6%)	869 (31.7%)	14.4	97 (35.7%)	94 (34.6%)	2.3
Antécédent de cancer, n (%)	165 (50.2%)	1368 (49.9%)	0.4	138 (50.7%)	135 (49.6%)	2.2
<i>Examens paracliniques et biologiques</i>						
Pression artérielle systolique (mmHg), moyenne $\pm$ ET	120.1 $\pm$ 22.0	119.5 $\pm$ 20.8	3.1	120.8 $\pm$ 22.0	118.4 $\pm$ 20.9	10.8
Cholestérol total (mg/dL), moyenne $\pm$ ET	143.9 $\pm$ 40.6	143.8 $\pm$ 40.3	0.3	143.4 $\pm$ 38.3	138.6 $\pm$ 37.5	12.5
Hémoglobine glyquée (%), moyenne $\pm$ ET	6.3 $\pm$ 1.5	6.2 $\pm$ 1.2	10.8	6.2 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 1.2	17.3
DFG estimé (MDRD, ml/min), moyenne $\pm$ ET	58.4 $\pm$ 22.2	53.7 $\pm$ 23.3	20.3	57.8 $\pm$ 22.2	55.5 $\pm$ 22.3	10.3
BNP (ng/L), moyenne $\pm$ ET	1252.2 $\pm$ 2580.2	1248.5 $\pm$ 2754.1	0.1	1203.0 $\pm$ 2560.3	989.2 $\pm$ 1418.7	10.3

NT-proBNP (ng/L), moyenne ± ET	3909.8 +/- 6400.9	5175.3 +/- 7340.7	18.4	4217.8 +/- 6830.7	5294.4 +/- 8994.7	13.5
FEVG (%), moyenne ± ET	41.6 +/- 13.0	50.5 +/- 13.7	66.6	42.3 +/- 13.4	43.0 +/- 15.0	5
<i>Traitements médicamenteux</i>						
Bêtabloqueurs, n (%)	291 (88.4%)	1998 (72.9%)	40.1	239 (87.9%)	245 (90.1%)	7
ARM, n (%)	201 (61.1%)	1033 (37.7%)	48.1	151 (55.5%)	151 (55.5%)	0
iSGLT2, n (%)	185 (56.2%)	488 (17.8%)	86.7	132 (48.5%)	134 (49.3%)	1.5
Digitaliques, n (%)	35 (10.6%)	157 (5.7%)	18	25 (9.2%)	35 (12.9%)	11.8
Diurétiques de l'anse, n (%)	292 (88.8%)	2510 (91.6%)	9.7	239 (87.9%)	258 (94.9%)	25.1
Hypolipémiants, n (%)	254 (77.2%)	1899 (69.3%)	17.9	217 (79.8%)	214 (78.7%)	2.7
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	231 (70.2%)	1623 (59.3%)	23.1	189 (69.5%)	182 (66.9%)	5.5
Anticoagulants, n (%)	287 (87.2%)	2235 (81.6%)	15.6	238 (87.5%)	233 (85.7%)	5.4
Tafamidis, n (%)	207 (62.9%)	1253 (45.7%)	35.0	169 (62.1%)	174 (64%)	3.8

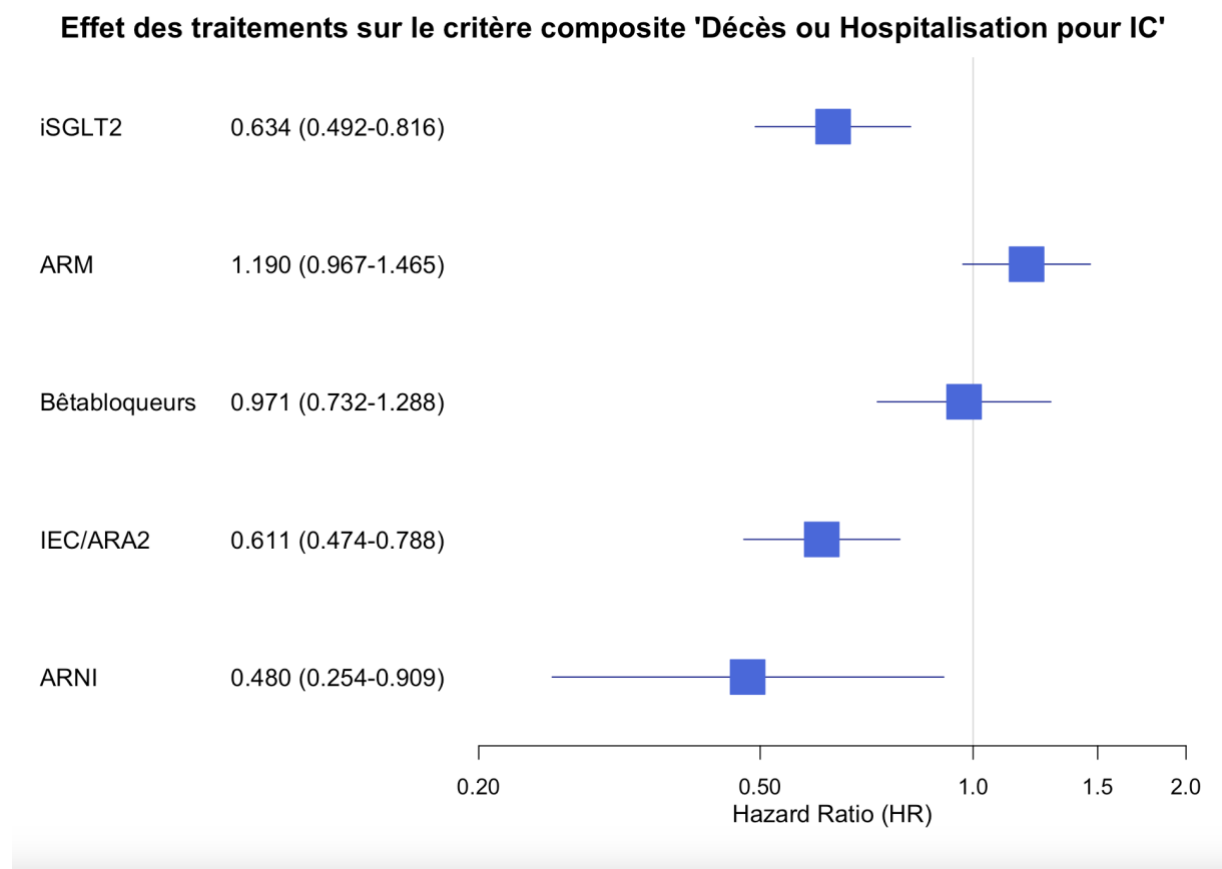
Légende des abréviations : **ARM** : Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, **ARNI** : Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, **DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire, **Diff. Std.** : Différence Standardisée, **ET** : Écart-Type, **FEVG** : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche, **iSGLT2** : Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Tableau 10. Résultats cliniques durant le suivi dans la population appariée, selon le traitement par ARNI. (Durée de suivi : 1,6 ± 1,3 années ; médiane 1,2 ; EIQ 1,7).

	ARNI (n = 272)		Contrôle, Pas d'ARNI (n = 272)		Hazard ratio (95% IC)	p value
	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)	Nombre d'événements	Taux annualisé (%)		
Décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	13	4.19	35	8.25	0.48 (0.254-0.909)	0.02
Décès toutes causes	35	7.05	49	7.13	0.785 (0.508-1.213)	0.27
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	103	7.98	86	7.38	1.306 (0.981-1.739)	0.07
Accident vasculaire cérébral ischémique ou thromboembolie	14	3.09	11	2.67	1.496 (0.675-3.316)	0.32
Infarctus du myocarde aigu	19	5.69	14	3.95	1.514 (0.752-3.049)	0.24
Bloc de branche gauche	27	7.43	22	4.87	1.451 (0.825-2.553)	0.19
Bloc auriculo-ventriculaire	25	5.49	21	4.31	1.403 (0.784-2.510)	0.25
Implantation de stimulateur ou DAI	23	4.15	20	3.04	1.26 (0.691-2.297)	0.45
Fibrillation atriale	27	16.13	26	10.65	1.384 (0.799-2.398)	0.25
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique	112	9.54	100	8.66	1.216 (0.929-1.593)	0.16
Choc cardiogénique incident	17	2.82	18	2.21	0.932 (0.480-1.809)	0.84
Choc cardiogénique	21	3.11	26	2.86	0.795 (0.447-1.414)	0.44
Dialyse ou transplantation rénale	10	0.49	10	0.46	0.758 (0.170-3.388)	0.72

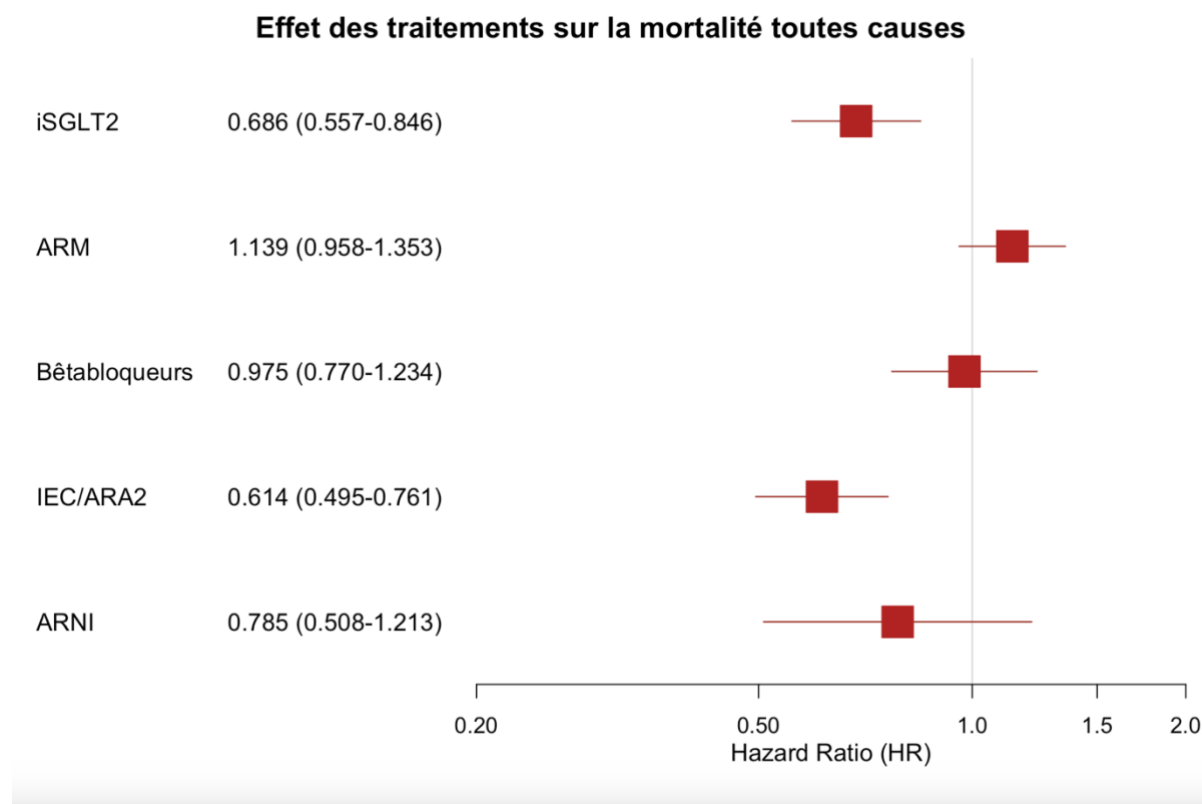
Légende des abréviations : ARNI : Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, DAI : défibrillateur automatique implantable EIQ : Écart Interquartile, IC : Intervalle de Confiance

Figure 1. Effet des différentes classes thérapeutiques sur le critère composite "Décès ou Hospitalisation pour Insuffisance Cardiaque".



Légende des abréviations : **ARA2** : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, **ARM** : Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, **ARNI** : Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, **iSGLT2** : Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Figure 2. Effet des différentes classes thérapeutiques sur le critère "Mortalité toutes causes".



Légende des abréviations : **ARA2** : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, **ARM** : Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes, **ARNI** : Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine et de la Néprilysine, **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, **iSGLT2** : Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Annexe 1. Codes utilisés pour définition des critères de jugement.

Décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque : ICD10CM:I50 / ICD10CM:R99

Décès toutes causes: ICD10CM:R99

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque : ICD10CM:I50

Accident vasculaire cérébral ischémique ou thromboembolie : ICD10CM:I63 / ICD10CM:I74

Infarctus du myocarde aigu : ICD10CM:I21

Bloc de branche gauche : ICD10CM:I44

Bloc auriculo-ventriculaire : ICD10CM:I44.0 / ICD10CM:I44.1 / ICD10CM:I44.2 / ICD10CM:I44.3

Implantation de stimulateur ou DAI : CPT:1006075 / HCPCS:C1785 / HCPCS:C1786 / HCPCS:C2621 / CPT:1027823 / HCPCS:C2619 / SNOMED:307280005 / SNOMED:175135009 / SNOMED:429064006 / SNOMED:429528001 / CPT:33216 / ICD10PCS:0JH635Z / ICD10PCS:0JH805Z / ICD10PCS:0JH835Z / ICD10PCS:0JH634Z / ICD10PCS:0JH804Z / ICD10PCS:0JH834Z / CPT:33213 / ICD10PCS:02H43JZ / ICD10PCS:02HK0JZ / ICD10PCS:02H60JZ / ICD10PCS:02HK3NZ / SNOMED:175142009 / SNOMED:429542009 / SNOMED:70573000 / ICD10PCS:0JH637Z / SNOMED:444179007 / ICD10PCS:02H64JZ / ICD10PCS:02HL4JZ / ICD10PCS:02H40JZ / ICD10PCS:02H44JZ

Fibrillation atriale : ICD10CM:I48

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique : ICD10CM:R57.0 / ICD10CM:I50

Choc cardiogénique incident : ICD10CM:R57.0

Dialyse ou transplantation rénale : CPT:1012740 / CPT:90945 / CPT:1029674 / CPT:90947 / ICD10PCS:0TY00Z0 / ICD10PCS:0TY10Z0 / ICD10PCS:0TY10Z1 / ICD10PCS:0TY00Z1 / ICD10PCS:0TY00Z2 / ICD10PCS:0TY10Z2 / CPT:50360

Vu, le Directeur de Thèse


CARDIOLOGIE B et LABORATOIRE
D'ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE
Hôpital Trousseau - C.H.R.U. Tours
37044 TOURS CEDEX 9
Professeur L. FAUCHIER

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

RESUME

L'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) est une pathologie au pronostic sévère, dont la prise en charge de l'insuffisance cardiaque reste un défi. Les traitements standards de l'insuffisance cardiaque sont souvent mal tolérés et leur efficacité incertaine, car ces patients sont systématiquement exclus des grands essais cliniques. Cette étude visait à évaluer l'utilisation des médicaments de l'insuffisance cardiaque dans une cohorte de patients atteints d'amylose ATTR en conditions de vie réelle.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique et internationale, menée à partir de la base de données TriNetX. La population d'étude comprenait plus de 3 400 patients avec un diagnostic d'amylose ATTR et d'insuffisance cardiaque. Cinq classes thérapeutiques (iSGLT2, ARM, bêtabloqueurs, IEC/ARA2 et ARNI) ont été analysées séparément en comparant les patients traités et non traités, après un appariement par score de propension.

Les iSGLT2 sont associés de façon significative à une incidence plus faible du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,634 ; IC95 % : 0,492–0,816 ; $p < 0,0001$) ainsi qu'à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,686 ; IC95 % : 0,557–0,846 ; $p < 0,0001$). De même, les IEC/ARA2 sont associés à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,614 ; IC95 % : 0,495–0,761 ; $p < 0,0001$) et à une incidence inférieure du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,611 ; $p < 0,0001$). Les ARNI montrent une réduction du critère composite (HR : 0,48 ; $p = 0,02$) sans atteindre la significativité sur la mortalité toutes causes confondues seule. Les ARM sont associés à un taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement plus bas (HR : 0,824 ; IC95 % : 0,704–0,965 ; $p = 0,02$). Enfin, le traitement par bêtabloqueurs n'est pas associé à une mortalité toutes causes confondues plus élevée (HR : 0,975 ; IC95 % : 0,770–1,234 ; $p = 0,83$), ni à une incidence supérieure de troubles conductifs ou d'implantation de stimulateur cardiaque (HR : 0,902 ; $p = 0,65$).

Cette étude suggère que les traitements standards de l'insuffisance cardiaque, en particulier les iSGLT2 et les IEC/ARA2, sont associés à une mortalité toutes causes confondues plus faible chez les patients atteints d'amylose cardiaque ATTR. Leur utilisation, lorsqu'elle est guidée par le profil clinique du patient et ses comorbidités, apparaît sûre et potentiellement bénéfique. Ces résultats encourageants plaident pour une approche thérapeutique individualisée et justifient la mise en place d'études prospectives dédiées pour confirmer ces observations.

KAMAL Younès

54 pages – 10 tableaux – 2 figures

Résumé :

L'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) est une pathologie au pronostic sévère, dont la prise en charge de l'insuffisance cardiaque reste un défi. Les traitements standards de l'insuffisance cardiaque sont souvent mal tolérés et leur efficacité incertaine, car ces patients sont systématiquement exclus des grands essais cliniques. Cette étude visait à évaluer l'utilisation des médicaments de l'insuffisance cardiaque dans une cohorte de patients atteints d'amylose ATTR en conditions de vie réelle.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique et internationale, menée à partir de la base de données TriNetX. La population d'étude comprenait plus de 3 400 patients avec un diagnostic d'amylose ATTR et d'insuffisance cardiaque. Cinq classes thérapeutiques (iSGLT2, ARM, bêtabloqueurs, IEC/ARA2 et ARNI) ont été analysées séparément en comparant les patients traités et non traités, après un appariement par score de propensity.

Les iSGLT2 sont associés de façon significative à une incidence plus faible du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,634 ; IC95 % : 0,492–0,816 ; $p < 0,0001$) ainsi qu'à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,686 ; IC95 % : 0,557–0,846 ; $p < 0,0001$). De même, les IEC/ARA2 sont associés à une mortalité toutes causes confondues significativement plus faible (HR : 0,614 ; IC95 % : 0,495–0,761 ; $p < 0,0001$) et à une incidence inférieure du critère combiné décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,611 ; $p < 0,0001$). Les ARNI montrent une réduction du critère composite (HR : 0,48 ; $p = 0,02$) sans atteindre la significativité sur la mortalité toutes causes confondues seule. Les ARM sont associés à un taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement plus bas (HR : 0,824 ; IC95 % : 0,704–0,965 ; $p = 0,02$). Enfin, le traitement par bêtabloqueurs n'est pas associé à une mortalité toutes causes confondues plus élevée (HR : 0,975 ; IC95 % : 0,770–1,234 ; $p = 0,83$), ni à une incidence supérieure de troubles conductifs ou d'implantation de stimulateur cardiaque (HR : 0,902 ; $p = 0,65$).

Cette étude suggère que les traitements standards de l'insuffisance cardiaque, en particulier les iSGLT2 et les IEC/ARA2, sont associés à une mortalité toutes causes confondues plus faible chez les patients atteints d'amylose cardiaque ATTR. Leur utilisation, lorsqu'elle est guidée par le profil clinique du patient et ses comorbidités, apparaît sûre et potentiellement bénéfique. Ces résultats encourageants plaident pour une approche thérapeutique individualisée et justifient la mise en place d'études prospectives dédiées pour confirmer ces observations.

Mots clés :

Cardiologie, Insuffisance cardiaque, Amylose ATTR, Thérapeutique

Jury :

Président du Jury : **Professeur Anne BERNARD**
 Directeur de thèse : **Professeur Laurent FAUCHIER**
 Membres du Jury : **Docteur Nicolas CHANE-SONE**
Docteur Antonin FUZEAU